



## PUBLICACIÓN ADELANTADA

## Péptidos antimicrobianos como nueva alternativa para las infecciones de la cavidad oral. Una revisión de la literatura

Claudia Andrea Cruz-Baquero<sup>1</sup>; José David Rueda<sup>2</sup>; Laura Pérez-Abshana<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Investigadora grupo REMA, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>2</sup>Estudiante semillero REMA, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>3</sup>Bacterióloga, Hospital General de Medellín Luz Castro de Gutiérrez, Medellín, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO	RESUMEN
<p><b>PALABRAS CLAVE</b>  <i>Farmacorresistencia Viral;</i>  <i>Gingivitis;</i>  <i>Periodontitis;</i>  <i>Péptidos Antimicrobianos</i></p> <p><b>Recibido:</b> abril 19 de 2023  <b>Aceptado:</b> julio 3 de 2024</p> <p><b>Disponible en línea:</b> noviembre 14 de 2025</p> <p><b>Correspondencia:</b> Claudia Andrea Cruz-Baquero;  <a href="mailto:candreacruz@universidadmayor.edu.co">candreacruz@universidadmayor.edu.co</a></p> <p><b>Cómo citar:</b> Cruz-Baquero CA, Rueda JD, Pérez-Abshana L. Péptidos antimicrobianos, como nueva alternativa para las infecciones de la cavidad oral. Una revisión de la literatura. Iatreia [Internet]. 2025. <a href="https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.353">https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.353</a></p>	<p><b>Introducción:</b> los microorganismos causales de infecciones de la cavidad oral constituyen un tema de suma importancia, dado que su erradicación es cada vez más complicada debido al aumento de cepas resistentes a los antibióticos que comúnmente se usan para controlar esas infecciones. No obstante, el uso de antibióticos no es uniforme en todos los países y, por lo tanto, el perfil de resistencia de las especies microbianas también es diverso.</p> <p><b>Objetivo:</b> identificar en la literatura científica las alternativas para el tratamiento de las infecciones de la cavidad oral, con énfasis en el uso de novedosos péptidos antimicrobianos sintéticos.</p> <p><b>Métodos:</b> se analizan aspectos generales de las infecciones de la cavidad oral, los microorganismos causales y las estrategias de tratamiento disponibles, resaltando los péptidos antimicrobianos sintéticos como una opción terapéutica emergente para esas infecciones.</p>



**Resultados:** se evidenciaron varias alternativas novedosas para el tratamiento de las infecciones de la cavidad oral producidas por bacteria anaerobias, destacándose los estudios realizados con diversos péptidos como LL-37 c y 19-4LF, entre otros.

**Conclusiones:** los péptidos antimicrobianos sintéticos se han posicionado como una propuesta complementaria para el tratamiento de las infecciones de la cavidad oral.

Este manuscrito fue aprobado para publicación por parte de la Revista Iatreia teniendo en cuenta los conceptos dados por los pares evaluadores. **Esta es una edición preliminar, cuya versión final puede presentar cambios**



## AHEAD OF PRINT PUBLICATION

## Antimicrobial Peptides as a New Alternative for Oral Cavity Infections. A Review of the Literature

Claudia Andrea Cruz-Baquero<sup>1</sup>; José David Rueda<sup>2</sup>; Laura Pérez-Abshana<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Researcher, REMA group, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogota D.C., Colombia.

<sup>2</sup>Student of the REMA research group, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogota D.C., Colombia.

<sup>3</sup>Bacteriologist, Hospital General de Medellin Luz Castro de Gutierrez, Medellin, Colombia.

ARTICLE INFORMATION	ABSTRACT
<p><b>KEYWORDS</b></p> <p><i>Antimicrobial Peptides</i>  <i>Gingivitis;</i>  <i>Periodontitis;</i>  <i>Viral Drug Resistance;</i></p> <p><b>Received:</b> April 19, 2023  <b>Accepted:</b> July 3, 2024</p> <p><b>Available online:</b> November 14, 2025</p> <p><b>Correspondence:</b> Claudia Andrea Cruz-Baquero;  <a href="mailto:candreacruz@universidadmayor.edu.co">candreacruz@universidadmayor.edu.co</a></p> <p><b>How to cite:</b> Cruz-Baquero CA, Rueda JD, Pérez-Abshana L. Antimicrobial Peptides as a New Alternative for Oral Cavity Infections. A Review of the Literature. Iatreia [Internet]. 2025.  <a href="https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.353">https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.353</a></p>	<p><b>Introduction:</b> Microorganisms involved in oral cavity infections are a subject of the utmost importance, given that their eradication is complicated due to the increase of strains resistant to antibiotics commonly used to control these infections. However, the use of antibiotics is not uniform in all countries and, therefore, the resistance profile of microbial species is also diverse.</p> <p><b>Objective:</b> To identify alternatives in scientific literature for the treatment of oral cavity infections, highlighting on the novel use of synthetic antimicrobial peptides.</p> <p><b>Methods:</b> This review analyzed some general aspects of oral cavity infections, their causal microorganisms and the available treatments, highlighting synthetic antimicrobial peptides as a therapeutic alternative for oral cavity infections.</p> <p><b>Results:</b> Several alternatives for the treatment of oral cavity infections produced by anaerobic bacteria were evidenced, highlighting the studies performed with LL-37 and 19-4LF peptides, among others.</p>



**Conclusions:** Synthetic antimicrobial peptides are emerging as a complementary proposal for the treatment of oral cavity infections.

EDICIÓN PRELIMINAR

## INTRODUCCIÓN

La cavidad oral es un entorno susceptible a enfermedades como gingivitis, periodontitis y caries (1); debido a su exposición al medio externo, sumado a fallos en la higiene y anormalidades en el sistema inmune, se facilita la invasión por microorganismos patógenos (2). Las infecciones de la cavidad oral suelen tratarse con medios mecánicos como el raspado dental, alisado radicular o la endodoncia para remover el material infectado; sin embargo, cuando esto no es una opción, se recurre a la terapia antibiótica. Esta última alternativa ha perdido eficacia con el paso de los años debido a la aparición de cepas resistentes a los antibióticos, con una creciente prevalencia observada en los casos clínicos (3). Un ejemplo claro son bacterias como la *Pseudomona aeruginosa* y *Porphyromonas gingivalis*, en las cuales es alta la tendencia a desarrollar tolerancia a lincosamidas mediante la secreción de enzimas (4). Este patrón de resistencia microbiana sigue en desarrollo, lo cual ha convertido en un reto el diseño de otras alternativas terapéuticas efectivas para el tratamiento de las infecciones de la cavidad oral (5).

Dentro de las soluciones propuestas están los péptidos antimicrobianos (PAM) sintéticos; sus homólogos, los PAM naturales, han hecho parte del sistema inmune innato de animales y plantas desde hace miles de años, debido a sus cualidades bactericidas y bacteriostáticas, además que aumentan la susceptibilidad de algunas bacterias a los antibióticos tradicionales. En esta revisión se analizan los PAM naturales y sintéticos más destacados, entre los que se encuentran los péptidos LL-37, PLNC8, los péptidos cortos específicos (Short Specific Peptides [SSP]) y los péptidos antimicrobianos dirigidos específicamente (Specifically Targeted Antimicrobial Peptides [STAMP]) (7-10).

## METODOLOGÍA

Para esta revisión documental se tuvo en cuenta la literatura científica de los últimos cinco años, con motivo del creciente avance observado para este tema en particular. Se realizaron búsquedas en Scopus, Science Direct y Google Académico con los siguientes términos y operadores booleanos: [(Antimicrobial Peptides) (treatment "Periodontal") (Disease) (INFECTIONS) AND NOT (Dogs) AND NOT (reconstruction), (Antimicrobial Peptides), (treatment "Periodontal"), (Disease) (INFECTIONS) AND NOT (Dogs) AND NOT (reconstruction) AND NOT (Alzheimer)]. Además, se realizó la búsqueda de bases de datos de PAM bajo el término (*antimicrobial peptides database*).

## ENFERMEDADES ODONTOGÉNICAS DE LA CAVIDAD ORAL

Los trastornos de la cavidad bucal incluyen enfermedades de origen infeccioso como caries, periodontitis y gingivitis (1). Los microorganismos de mayor importancia y prevalencia por las infecciones que generan son: *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Actinomyces naeslundii* (7), *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mitis*, *Lactobacillus acidophilus* (11), *Enterococcus faecalis* (12), y microorganismos periodontopatógenos como *Veillonella parvula*, *Parvimonas micra*, *Fusobacterium nucleatum* (7), *Streptococcus gordonii* (8), *Porphyromonas gingivalis*, *Pseudomonas aeruginosa* (4), *Burkholderia cepacia* (13) y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (14).

Es necesario tener en cuenta los factores de virulencia que poseen los microorganismos antes mencionados, porque les permiten evadir el sistema inmunológico y resistir a los tratamientos farmacológicos, aumentando la morbilidad hasta el punto de causar la pérdida de la estructura ósea y dental; estos factores corresponden al conjunto de características que facilitan la colonización e infección de los tejidos (15). Los factores de adhesión, como las adhesinas, son predictoras del desarrollo de las caries, y se clasifican como independientes y dependientes de sacarosa, e

independientes al colágeno (16). La presencia de estas moléculas permite tanto la adhesión a la estructura dental como su degradación por acidez metabólica, como en el caso del *S. mutans* (17).

Las bombas de eflujo son un sistema de expulsión activo de sustancias antibióticas; las más conocidas son los transportadores de la familia de resistencia-nodulación-división (Resistance Nodulation-cell Division [RND]) presentes en la *P. aeruginosa*, las cuales confieren resistencia a betalactámicos, cloranfenicol, fluoroquinolonas y tetraciclinas (18).

Otro mecanismo de resistencia son las enzimas que degradan los agentes bactericidas; por ejemplo, las bacterias *P. gingivalis* y *P. aeruginosa* secretan Arg-gingipaína, una proteasa que escinde la catelicidina LL-37, un potente bactericida y antibiopelícula natural (4).

Con respecto a las mutaciones que modifican los sitios blanco de los PAM naturales, estas generan cambios conformacionales en moléculas de la membrana de los microorganismos que les permiten evadir la acción bactericida y lítica de estos péptidos (19); un ejemplo se observa en la *B. cepacia*, que modifica el lipopolisacárido (LPS) de la membrana externa con la sustitución de los l-residuos de Ara4N, neutralizando las cargas negativas de los fosfatos del grupo A, y confiriendo inmunidad contra los PAM catiónicos (13).

Un factor de virulencia adicional en las infecciones bucales es la formación de biopelículas, que se definen como una matriz cerrada secretada por una o múltiples especies bacterianas adheridas a superficies biológicas y no biológicas. Estas biopelículas están conformadas por sustancias poliméricas extracelulares y su producción está mediada por la percepción de cuórum, que varía según el tipo de bacteria (15); actúan como un mecanismo de resistencia contra antibióticos y sustancias bactericidas, al evitar el contacto con sus sitios blanco y facilitar el desarrollo microbiano en condiciones ambientales desfavorables (6).

Las tres enfermedades infecciosas de la cavidad oral con mayor prevalencia son la caries, la gingivitis y la periodontitis (1). La caries es un deterioro y destrucción del tejido dental debido a la

degradación de los minerales por parte de ácidos producidos en el metabolismo bacteriano; este deterioro progresivo conduce a la pérdida del diente si no se trata oportunamente (20). De otro lado, la gingivitis consiste en la inflamación de las encías causada por la colonización de microorganismos patógenos; aunque es un proceso reversible, no tratar dicha inflamación puede conducir al daño de las estructuras de soporte dental, proceso conocido como periodontitis (1). El deterioro del periodonto afecta la estructura ósea, lo que disminuye la estabilidad del diente, y puede causar edentulismo por la insuficiencia estructural para sostener el diente y para secretar PAM naturales (21).

## **TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ODONTOGÉNICAS**

Los tratamientos por administrar dependen del grado de infección y el daño de la zona afectada, y van desde la remoción mecánica hasta el uso de antibióticos.

### **Tratamientos mecánicos**

Se basan esencialmente en la remoción del tejido dañado y de las formaciones de placa; puede ir desde una proporción del diente hasta la remoción total del mismo (1).

### **Tratamientos farmacológicos**

Consisten en el uso de clindamicina, metronidazol, amoxicilina y tetraciclina, entre otros antibióticos (6); sin embargo, con la aparición de cepas resistentes, se puede utilizar la última línea de polipéptidos de carga positiva, como la polimixina y colistina, que interactúan con la membrana externa aumentando su permeabilidad hasta lisis los microorganismos (13).

Sin embargo, la creciente prevalencia de resistencia a los antibióticos resulta cada vez más preocupante, pues limita el tratamiento antibiótico en casos donde no se pueden realizar tratamientos mecánicos (13).



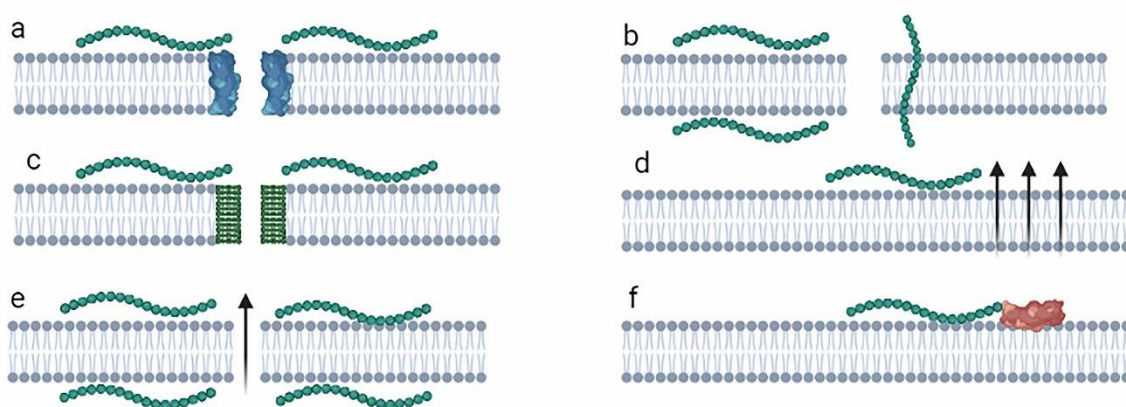
## NUEVAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Se han desarrollado para tratar las infecciones de la cavidad oral en las que los antibióticos tradicionales resultan ineficaces y la remoción mecánica resulta imposible, constituyendo una alternativa potencialmente efectiva (5,6).

### Péptidos antimicrobianos naturales

Los PAM naturales son moléculas proteicas constituidas por 12 a 600 aminoácidos, pertenecientes al sistema inmune innato de animales y plantas (22,23), y que poseen propiedades antibióticas y baja prevalencia de resistencia bacteriana (24). Además, no afectan la integridad dental, como sí sucede con algunos de los bactericidas tradicionales (25).

Los PAM naturales cumplen diversas funciones: inmunomoduladoras, al activar la quimiotaxis, ejercer efectos proinflamatorios y antiinflamatorios, y contribuir en la diferenciación celular (26); antimicrobiana, actuando contra un amplio espectro de microorganismos patogénicos a través de múltiples mecanismos, como se puede apreciar en la Figura 1 (26).



**Figura 1. Mecanismos de acción de los PAM naturales. a. apertura de barril, b. modelo de carpeta, c. poro toroidal, d. despolarización de membrana, e. electroporación, f. adelgazamiento de membrana**

Fuente: elaboración propia; Biorender

El efecto antibiopelícula de los PAM naturales se ejerce en las diversas etapas de formación: pueden lisar los colonizadores tempranos, inhibir la adherencia inicial, evitar la maduración de la biopelícula o debilitarla por medio de la interrupción del cuórum, y mediando reacciones proinflamatorias y quimiotácticas para destruirla (26).

Los PAM naturales de la cavidad bucal más importantes son la lactoferrina, las catelicidinas y las defensinas; estas dos últimas son moduladas por la vitamina D, por lo que en la deficiencia de esta vitamina se encuentra disminución de la concentración de esos PAM en las mucosas (27). La lactoferrina es una glicoproteína que se encuentran principalmente en la cavidad oral, donde actúa como un profiláctico esencial por su actividad bacteriostática a través de la unión a los átomos de hierro libre (7,28); la lactoferricina es un derivado de la lactoferrina obtenido por proteólisis mediada por pepsina, que sirve como quimiotáctico y estimulante para la secreción de interleucinas (6).

El péptido LL-37 es un derivado de la catelicidina, que posee un ortólogo en todas las especies de mamíferos (29); su precursor es la hCAP-18 que al ser procesada por la serina proteasa 3 genera el péptido LL-37  $\alpha$ - helicoidal (2). Su mecanismo bactericida es por medio de la formación de poros en la membrana microbiana (24,30); además, es antagonista de la apoptosis de las células epiteliales y facilita la regeneración de lesiones tisulares (31). Su ausencia, como se observa en la enfermedad de Kostmann, causa mayor susceptibilidad a la periodontitis (2).

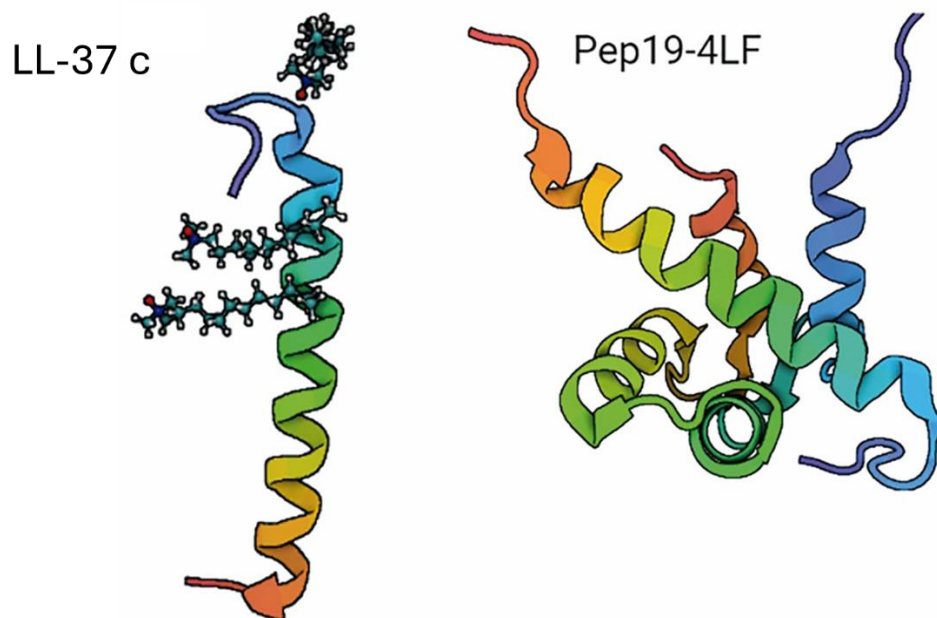
La familia de las defensinas está conformada por las  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\theta$ , que se diferencian por la longitud del péptido y sus sitios de expresión. En los humanos existen las  $\alpha$  y  $\beta$  defensinas codificadas por genes ubicados en la región p22-23 del cromosoma 8. Las  $\alpha$ -defensinas son secretadas por neutrófilos, y su concentración en la saliva aumenta durante los procesos infecciosos, especialmente en la gingivitis y quistes (32). Las defensinas humanas hBD-1, hBD-2 y hBD-3 son secretadas por el epitelio gingival, funcionando como barrera microbiana; la hBD-3 tiene la mayor actividad bactericida y antimicótica (33). Las alteraciones en la concentración de estos péptidos hacen que los

pacientes se tornen susceptibles a la periodontitis severa, debido a la disbiosis del entorno bucal (34,35).

Otro PAM natural es la plantaricina LD1, que proviene de *Lactobacillus plantarum*, y cuenta con actividad microbicida específica contra el *E. faecalis*, la que ha sido determinada en modelos dentales a una concentración de 50 µg/ml, sugiriendo su potencial terapéutico (12).

### **Péptidos antimicrobianos sintéticos**

Están basados en los PAM naturales, pero mejorados con la finalidad de optimizar sus propiedades en general, puesto que los péptidos naturales son de fácil inactivación en medios con un pH alcalino o ácido, son sensibles a las proteasas (5), tienen citotoxicidad moderada, y su obtención es difícil, entre otras limitaciones. Por todo esto, se ha acudido a la generación de péptidos sintéticos más resistentes y de mayor eficacia, y en la actualidad se está desarrollando una amplia gama de PAM sintéticos, dentro de los que se encuentran el péptido LL-37 c y el péptido 19-4LF (Figura 2).



**Figura 2. Estructura 3D del péptido LL-37 c y el péptido 19-4LF**

Fuente: elaboración propia; Biorender

### *Péptido LL-37 sintético*

Ha sido desarrollado con la finalidad de tratar infecciones por gérmenes resistentes a antibióticos y productores de biopelícula. En los estudios se ha demostrado utilidad en el tratamiento de infecciones cariogénicas inducidas por *S. mutans*, utilizando una concentración inhibitoria mínima de 0.125 mg/ml (36). Además, se evaluó para el tratamiento de infecciones con formación de biopelícula madura por bacterias anaeróbicas facultativas y bacterias anaerobias obligadas, demostrando una reducción desde  $10^7$  UFC/ml en el grupo control hasta  $10^5$  UFC/ml a una concentración de LL-37 de 0.1 mg/ml (6). Finalmente, los estudios en fibroblastos gingivales demostraron su baja citotoxicidad en el entorno bucal (37).

### *Péptidos Pep19-2,5 y Pep19-4LF*

Inicialmente fueron estudiados con éxito en combinación con la ceftriaxona en un modelo de bacteriemia letal en conejos. Posteriormente, se analizaron con la finalidad de evaluar la inhibición de formas planctónicas y de biopelícula del *S. mutans*, en sinergia con la penicilina y estreptomicina; los resultados indicaron una reducción del 20 % en las UFC respecto al grupo control a una concentración de 0,005 µg/ml, y una reducción del 90 % en la sinergia con 0,01 µg/ml de penicilina y estreptomicina. Adicionalmente, no se ha observado que tengan una citotoxicidad estadísticamente significativa (29).

### *Péptido DP7*

Se ha estudiado para el tratamiento de *Porphyromonas gingivalis*; tiene baja citotoxicidad, una concentración inhibitoria mínima de 8 µg/ml y una concentración bactericida mínima de 32 µg/ml en formas planctónicas y de biopelícula. Puede alterar la expresión de diversos genes asociados a factores de virulencia como *mfa1*, *rgpA*, *rgpB*, *kgp* y *hagA* (38).

### *Péptidos- $\beta$ poliméricos*

La concentración inhibitoria mínima, la concentración bactericida mínima y la actividad antibiopelícula de los péptidos sintéticos  $\beta$  p1, p2, p3 y p4, se estudiaron y compararon con respecto al metronidazol en el tratamiento del *S. mutans*. Los resultados indicaron una concentración inhibitoria similar al metronidazol, de 3,13  $\mu\text{g/ml}$ , pero una concentración bactericida menor, de 25,5  $\mu\text{g/ml}$ . El péptido  $\beta$  p3 demostró actividad a 12,5  $\mu\text{g/ml}$ , cifra menor al metronidazol (50  $\mu\text{g/ml}$  en los estudios de citotoxicidad). Además, se observó que ejercían daño celular en concentraciones  $< 100 \mu\text{g/ml}$ , siendo el péptido  $\beta$  p3 el menos citotóxico de todos.

En cuanto a la evaluación de la capacidad antibiopelícula en formaciones maduras, se encontró a concentraciones citotóxicas; sin embargo, la capacidad para disminuir la hidrofobicidad que está en el promedio del 80 % en los grupos control, fue de hasta  $< 20 \%$  para concentraciones de 50  $\mu\text{g/ml}$  de los péptido  $\beta$  p2 y p3. Finalmente, se evidenció su capacidad para alterar la expresión de los genes *gtf*, *ftf* y *gbp*, entre otros, asociados a factores de virulencia (25).

### *Bacteriocina PLNC8 $\alpha\beta$*

Desarrollada a partir de las plantaricinas secretadas por *L. plantarum*, se trata de una bacteriocina de clase II y de estructura PLNC8  $\alpha$  y PLNC8  $\beta$ . Se ha estudiado con la finalidad de evaluar su efecto neutralizante contra la *P. gingivalis* y se demostró una concentración bactericida mínima de 2,5  $\mu\text{M}$ . Además, en cultivos de fibroblastos gingivales, se mantuvo la viabilidad celular y se observó una proliferación celular mayor con respecto a los fibroblastos blanco (9).

### *CL(14-25)*

Es un dodecapéptido catiónico basado en la región  $\alpha$ -helicoidal N-terminal cianato linasa del arroz. Fue diseñado para el tratamiento de *P. gingivalis*, en la que inhibe su principal factor de virulencia, las gingipaínas. En estudios se ha demostrado una concentración inhibitoria mínima del 50 % a una concentración de 135  $\mu$ M, y una baja citotoxicidad evidenciada con menos del 1 % de hemólisis en concentraciones de 800  $\mu$ M. Es específico contra el género *Porphyromonas*, ya que contra otros gérmenes Gram negativos y Gram positivos no tuvo efecto alguno (39).

### STAMP

Son un grupo particular de péptidos antimicrobianos dirigidos contra blancos específicos, que constan de tres regiones: la letal, un conector de triglicina flexible y el blanco específico de especie; la región letal y el blanco de especie llevan el péptido al patógeno específico sin interactuar con el microbioma (8). Dentro de los STPAM más conocidos están: NalP-113 (derivado de la histatina 5) y que es efectivo contra *S. gordonii*, *F. nucleatum* y *P. Gingivalis*; los péptidos IDR-1018, HBD3-C15, D-enatiométrico (DJK-5) y C16-KGGK, con actividad bactericida contra *E. faecalis*; y los péptidos HP30, C16G2 e IMB-2, diseñados para el tratamiento de *S. mutans* (8).

### SSP

Son pequeños péptidos conformados por menos de 14 aminoácidos, diseñados para solucionar la labilidad y poca estabilidad de los PAM naturales; los principales son: SSP-1, conformado por 14 residuos (en secuencia MINRTKCNRNSYLE), y que demostró actividad contra la biopelícula madura de *E. cloacae*, *S. anginosus* y *S mutans*; y SSP-2, conformado por 14 residuos (en secuencia SFGPFTFVCKGNTK), efectivo contra la formación de biopelícula y en la lisis de la matriz de exopolisacáridos, además que estimula la quimiotaxis (10).

## **Sinergias farmacológicas**

Se describen como la interacción de dos o más medicamentos cuando el efecto conjunto es mayor a la suma del efecto de cada uno por separado; son objeto de estudio debido a que algunos compuestos potencian la actividad de otros fármacos contra determinados microorganismos, permitiendo disminuir las dosis. Los PAM sintéticos pueden aumentar la susceptibilidad de ciertos gérmenes a la acción de algunos antibióticos; en el caso de LL-37, este péptido induce sensibilidad en patógenos farmacorresistentes por medio de la supresión de genes en las cepas resistentes a la meticilina (33). En el estudio de Wuerschling *et al.* (6), se analizaron cepas de bacterias anaerobias tratadas con clindamicina, metronidazol y amoxicilina, más la adición posterior de LL-37; se evidenció una inhibición superior de las bacterias tratadas con antimicrobianos y LL-37 respecto a las que solo se expusieron a los antibióticos o al péptido LL-37, evidenciando un efecto sinérgico (6).

Por otro lado, como solución a la degradación proteolítica de los PAM causada por proteasas, se demostró que la actina, una proteína conocida por plegarse a LL-37 por medio de la unión estrecha del segmento His-40-Lys-50 (subdominio 2) a través de interacciones hidrofóbicas específicas, tiene un efecto sinérgico con LL-37, ya que la hace tolerante a medios con proteasas de la R-gingipaína y Arg-gingipaína secretadas por *P. gingivalis* y *P. Aeruginosa* (5).

## **Sistemas de entrega**


Dentro de otras posibles soluciones para evitar la degradación de los PAM, está el desarrollo de sistemas de entrega que actúan como un vehículo que facilita la unión al blanco microbiano (40). Los liposomas, consistentes en una o dos capas de fosfolípidos anfipáticos, tienen poca citotoxicidad, son de fácil distribución en medios acuosos, pero son de baja vida media. Las nanopartículas lipídicas sólidas (SNL) y los transportadores lipídicos, tienen una mejor estabilidad respecto a los liposomas, y se han evaluado para el transporte de LL-37, con efectos positivos en la cicatrización (3,41).



## Bases de datos de péptidos antimicrobianos

Se han desarrollado para brindar a la comunidad científica recursos analíticos para el diseño de PAM sintéticos de alto índice terapéutico. Estas bases brindan a los usuarios información sobre la estructura detallada y la actividad antimicrobiana de los péptidos contra especies específicas; además, contienen información sobre péptidos ribosómicos, no ribosómicos y sintéticos con actividad antimicrobiana monomérica, dimérica y polipeptídica, además de las características sinérgicas.

Entre las bases encontradas está CPAM<sub>R4</sub> (Figura 3), que cuenta con información de más de 11.827 PAM naturales, 12.416 PAM sintéticos, 933 Estructuras de PAM, 2143 patentes y 84 patrones. También se encuentra la *Database of Antimicrobial Activity and Structure of Peptides* (DBAASP), que hasta la fecha posee un registro de más de 19.411 monómeros, 271 multímetros, 228 polipéptidos y 612 registros con los datos de actividades sinérgicas (41,42).



**CAMP<sub>R4</sub>**  
Collection of Anti-Microbial Peptides

Home Databases Tools Search Links Help Statistics Contact Us

CAMP<sub>R4</sub> (Collection of Anti-Microbial Peptides) has been created to expand and accelerate antimicrobial peptide (AMP) based studies by providing curated information on natural and synthetic AMPs. Recent years have seen an exponential rise in the discovery and design of natural and synthetic AMPs. Synthetic AMPs differ from the natural ones in their physical and chemical properties and needs dedicated algorithm for prediction and rational design of novel AMPs.

CAMP<sub>R4</sub> contains information on the AMP sequence, protein definition, accession numbers, activity, source organism, target organisms, protein family descriptions, N and C terminal modifications and links to databases like UniProt, PubMed and other antimicrobial peptide databases are provided for the benefit of users. Synthetic AMPs being dissimilar from natural AMPs owing to their modified amino acid composition, dedicated prediction algorithms for predicting natural and synthetic AMPs are provided. Additionally, the database also provides tools for sequence alignment, pattern creation, pattern and HMM-based search.

Comprehensive documentation of the database can be obtained from the [Help page](#).

This work has been funded by grants from the Science and Engineering Research Board (SERB), India, Department of Biotechnology (DBT), India and Indian Council of Medical Research (ICMR).

**Figura 3. base de datos CPAM R4**

Fuente: <http://www.cPAM.bicnirrh.res.in/#>



## Nuevas perspectivas

El desarrollo de PAM sintéticos estables y no citotóxicos está abriendo paso a su implementación en diversos productos de uso cotidiano, especialmente para la higiene bucal (43).

### *Enjuague bucal con PAM*

El péptido C16G2 ha sido estudiado como un potencial complemento en enjuagues bucales, debido a su especificidad contra el *S. mutans* y a que no altera las especies no cariogénicas que hacen parte del microbioma (22). Otros péptidos, como Pep19–2.5 y Pep19-4LF, han sido evaluados como potenciales antimicrobianos incluidos en enjuagues bucales por sus efectos bactericidas y baja citotoxicidad (29).

### *Sustitutos salivales con PAM*

Se han diseñado y evaluado para pacientes con deficiencias inmunológicas o alteraciones que incluyen la baja secreción de PAM naturales, asociadas a infecciones bucales. Estos sustitutos de la saliva se suplementan con lactoferrina y lisozima en concentraciones de 0,125 mg/ml y 0,25 mg/ml, respectivamente, con un rendimiento superior al de la saliva normal, inhibiendo el crecimiento del *S. mutans* (36).

## CONCLUSIONES

El incremento en la prevalencia de infecciones de la cavidad oral causadas por gérmenes farmacorresistentes, como *P. gingivalis*, *E. faecalis*, *S. mutans* y *P. aeruginosa*, representa un desafío permanente debido a la menor efectividad de los tratamientos antibióticos tradicionales. El estudio de los PAM naturales ha ofrecido pautas para una solución terapéutica gracias a la comprensión de

su composición y mecanismos de acción bactericidas y bacteriostáticas; así, se ha abierto paso al desarrollo de PAM sintéticos de alta eficacia contra patógenos difíciles de tratar con antibióticos, péptidos que presentan menos efectos adversos con respecto a los fármacos antimicrobianos.

El desarrollo de los PAM sintéticos también ha posibilitado el desarrollo de productos profilácticos de uso cotidiano como los enjuagues bucales, o de tratamientos sustitutivos como la saliva artificial, que puede ser enriquecida con estos péptidos para el tratamiento y prevención de enfermedades específicas. El péptido LL-37 ha demostrado efectos prometedores para el tratamiento de infecciones por microorganismos resistentes, especialmente por su actividad sinérgica con fármacos tradicionales. En la actualidad están disponibles bases de datos de PAM estudiados alrededor del mundo, con información abierta que puede ser utilizada para el desarrollo de nuevos tratamientos.

## REFERENCIAS

1. Gondivkar S, Gadbail A, Sarode GS, Sarode SC, Patil S, Awan KH. Infectious diseases of oral cavity. Dis Mon [Internet]. 2019 Jun;65(6):164-184. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2018.09.008>
2. Mansour SC, Pena OM, Hancock RE. Host defense peptides: front-line immunomodulators. Trends Immunol [Internet]. 2014 Sep;35(9):443-450. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.07.004>
3. Roque-Borda CA, Bento da Silva P, Rodrigues-Corrêa M, Di Filippo-Delello L, Duarte JL, Chorilli M, et al. Pharmaceutical nanotechnology: Antimicrobial peptides as potential new drugs against WHO list of critical, high, and medium priority bacteria. Eur J Med Chem [Internet]. 2022 Nov 5;241:114640. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114640>

4. Sol A, Skvirsky Y, Nashef R, Zelentsova K, Burstyn-Cohen T, Blotnick E, et al. Actin enables the antimicrobial action of LL-37 peptide in the presence of microbial proteases. *J Biol Chem* [Internet]. 2014 Aug 15;289(33):22926-22941. <https://doi.org/10.1074/jbc.m114.579672>
5. Malanovic N, Marx L, Blondelle SE, Pabst G, Semeraro EF. Experimental concepts for linking the biological activities of antimicrobial peptides to their molecular modes of action. *Biochim Biophys Acta Biomembr* [Internet]. 2020 Aug 1;1862(8):183275. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2020.183275>
6. Wuersching SN, Huth KC, Hickel R, Kollmuss M. Targeting antibiotic tolerance in anaerobic biofilms associated with oral diseases: Human antimicrobial peptides LL-37 and lactoferricin enhance the antibiotic efficacy of amoxicillin, clindamycin and metronidazole. *Anaerobe* [Internet]. 2021 oct;71:102439. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2021.102439>
7. Wuersching SN, Huth KC, Hickel R, Kollmuss M. Inhibitory effect of LL-37 and human lactoferricin on growth and biofilm formation of anaerobes associated with oral diseases. *Anaerobe* [Internet]. 2021 Feb;67:102301. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2020.102301>
8. Tan P, Lai Z, Zhu Y, Shao C, Usman M, Li W, et al. Multiple Strategy Optimization of Specifically Targeted Antimicrobial Peptide Based on Structure-Activity Relationships to Enhance Bactericidal Efficiency. *ACS Biomater Sci Eng* [Internet]. 2020;6(1):398-414. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.9b00937>

9. Bengtsson T, Zhang B, Selegård R, Wiman E, Aili D, Khalaf H. Dual action of bacteriocin PLNC8  $\alpha\beta$  through inhibition of *Porphyromonas gingivalis* infection and promotion of cell proliferation. *Pathog Dis* [Internet]. 2017 Jul 31;75(5):ftx064. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftx064>
10. Grover V, Chopra P, Mehta M. Synthetic short peptides (SSPs) as antibiofilm agents for dental material applications. *Mater Today Proc* [Internet]. 2022;50(5):665-672. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.04.282>
11. Niu JY, Yin IX, Wu WKK, Li QL, Mei ML, Chu CH. Antimicrobial peptides for the prevention and treatment of dental caries: A concise review. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2021 Feb; 122:105022. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.105022>
12. Yadav MK, Yadav P, Dhiman M, Tewari S, Tiwari SK. Plantaricin LD1 purified from *Lactobacillus plantarum* LD1 inhibits biofilm formation of *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 in tooth model. *Lett Appl Microbiol* [Internet]. 2022 Sep;75(3):623-631. <https://doi.org/10.1111/lam.13668>
13. Garcia-Vello P, Di Lorenzo F, Zucchetta D, Zamyatina A, De Castro C, Molinaro A. Lipopolysaccharide lipid A: A promising molecule for new immunity-based therapies and antibiotics. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2022 feb;230:107970. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107970>

14. Phuong-Tran TT, Vu-Pham TA. Effect of advanced and injectable platelet-rich fibrins against *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in subjects with or without periodontal diseases. J Dent Sci [Internet]. 2023;18(2):491-496. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2022.09.014>
15. Cao Y, Naseri M, He Y, Xu C, Walsh LJ, Ziora ZM. Non-antibiotic antimicrobial agents to combat biofilm-forming bacteria. J Glob Antimicrob Resist [Internet]. 2020 Jun;21:445-451. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.11.012>
16. Krachler AM, Orth K. Adhesins During Infection. In: Schmidt TM, editor. Encyclopedia of Microbiology. 4th Ed. Oxford: Academic Press; 2019. p. 28-37. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.66118-4>
17. Esberg A, Sheng N, Mårell L, Claesson R, Persson K, Borén T, et al. Streptococcus Mutans Adhesin Biotypes that Match and Predict Individual Caries Development. EBioMedicine [Internet]. 2017;24:205-215. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.027>
18. Opazo A, Mella S, Domínguez M, Bello H, González G. Bombas de expulsión multidrogas en *Acinetobacter baumannii* y resistencia a antimicrobianos. Rev chil Infectol [Internet]. 2009;26(6):499-503. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182009000700002>

19. Magana M, Pushpanathan M, Santos AL, Leanse L, Fernandez M, Ioannidis A, et al. The value of antimicrobial peptides in the age of resistance. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(9):e216-e230. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30327-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30327-3)
20. Rodríguez-Carlos A, Jacobo-Delgado YM, Santos-Mena AO, Rivas-Santiago B. Modulation of cathelicidin and defensins by histone deacetylase inhibitors: A potential treatment for multi-drug resistant infectious diseases. *Peptides* [Internet]. 2021;140:170527. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170527>
21. Davidopoulou S, Diza E, Sakellari D, Menexes G, Kalfas S. Salivary concentration of free LL-37 in edentulism, chronic periodontitis and healthy periodontium. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2013;58(8):930-934. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.01.003>
22. Luong HX, Thanh TT, Tran TH. Antimicrobial peptides - Advances in development of therapeutic applications. *Life Sci* [Internet]. 2020;260:118407. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118407>
23. Patel S, Akhtar N. Antimicrobial peptides (PAMs): The quintessential 'offense and defense' molecules are more than antimicrobials. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2017;95:1276-1283. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.09.042>
24. Michea MA, Briceño C, Alcota M, González FE. Péptidos antimicrobianos y mediadores lipídicos: rol en las enfermedades periodontales. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral* [Internet]. 2016 dic;9(3):231-237. <http://dx.doi.org/10.1016/j.piro.2016.03.003>

25. Yang Y, Qian Y, Zhang M, Hao S, Wang H, Fan Y, et al. Host defense peptide-mimicking  $\beta$ -peptide polymer displaying strong antibacterial activity against cariogenic *Streptococcus mutans*. *J Mater Sci Technol* [Internet]. 2023;133:77-88. <https://doi.org/10.1016/j.jmst.2022.05.053>
26. Teixeira-Costade Pontes J, Toledo-Borges AB, Roque-Borda CA, Pavan FR. Antimicrobial Peptides as an Alternative for the Eradication of Bacterial Biofilms of Multi-Drug Resistant Bacteria. *Pharmaceutics* [Internet]. 2022;14(3):642. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030642>
27. Bayirli BA, Öztürk A, Avcı B. Serum vitamin D concentration is associated with antimicrobial peptide level in periodontal diseases. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2020;117:104827. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104827>
28. Lim R, Barker G, Lappas M. Human cathelicidin antimicrobial protein 18 (hCAP18/LL-37) is increased in foetal membranes and myometrium after spontaneous labour and delivery. *J Reprod Immunol* [Internet]. 2015;107:31-42. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2014.10.002>
29. Jannadi H, Correa W, Zhang Z, Brandenburg K, Oueslati R, Rouabhia M. Antimicrobial peptides Pep19-2.5 and Pep19-4LF inhibit *Streptococcus mutans* growth and biofilm formation. *Microb Pathog* [Internet]. 2019;133:103546. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103546>

30. Xhindoli D, Pacor S, Benincasa M, Scocchi M, Gennaro R, Tossi A. The human cathelicidin LL-37 —A pore-forming antibacterial peptide and host-cell modulator. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2016;1858(3):546-566. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2015.11.003>
31. Nilsson BO. What can we learn about functional importance of human antimicrobial peptide LL-37 in the oral environment from severe congenital neutropenia (Kostmann disease)? *Peptides* [Internet]. 2020;128:170311. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170311>
32. Jarczak J, Kościuczuk EM, Lisowski P, Strzałkowska N, Józwick A, Horbańczuk J, et al. Defensins: natural component of human innate immunity. *Hum Immunol* [Internet]. 2013;74(9):1069-1079. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2013.05.008>
33. Weinberg A, Krisanaprakornkit S, Dale BA. Epithelial antimicrobial peptides: review and significance for oral applications. *Crit Rev Oral Biol Med* [Internet]. 1998;9(4):399-414. <https://doi.org/10.1177/10454411980090040201>
34. Ebrahim MA. Expression of human beta defensins (HBDs) 1, 2 and 3 in gingival crevicular fluid of patients affected by localized aggressive periodontitis. *Saudi Dent J* [Internet]. 2013;25(2):75-82. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2013.02.004>
35. de Freitas-Lima SM, Martins-de Pádua G, da Costa-Sousa MG, de Souza-Freire M, Luiz-Franco O, Berto-Rezende TM. Antimicrobial peptide-based treatment for endodontic infections--biotechnological innovation in endodontics. *Biotechnol Adv* [Internet]. 2015;33(1):203-213. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2014.10.013>



36. Tonguc-Altin K, Topcuoglu N, Duman G, Unsal M, Celik A, Selvi-Kuvvetli S, et al. Antibacterial effects of saliva substitutes containing lysozyme or lactoferrin against *Streptococcus mutans*. Arch Oral Biol [Internet]. 2021;129:105183. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2021.105183>
37. Kim J, Kim S, Lim W, Choi H, Kim O. Effects of the antimicrobial peptide cathelicidin (LL-37) on immortalized gingival fibroblasts infected with *Porphyromonas gingivalis* and irradiated with 625-nm LED light. Lasers Med Sci [Internet]. 2015;30(8):2049-2057. <https://doi.org/10.1007/s10103-014-1698-x>
38. Jiang SJ, Xiao X, Zheng J, Lai S, Yang L, Li J, et al. Antibacterial and antibiofilm activities of novel antimicrobial peptide DP7 against the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. J Appl Microbiol [Internet]. 2022;133(2):1052-1062. <https://doi.org/10.1111/jam.15614>
39. Takei N, Takahashi N, Takayanagi T, Ikeda A, Hashimoto K, Takagi M, et al. Antimicrobial activity and mechanism of action of a novel cationic  $\alpha$ -helical dodecapeptide, a partial sequence of cyanate lyase from rice. Peptides [Internet]. 2013;42:55-62. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2012.12.015>
40. Wang C, Hong T, Cui P, Wang J, Xia J. Antimicrobial peptides towards clinical application: Delivery and formulation. Adv Drug Deliv Rev [Internet]. 2021;175:113818. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.05.028>

41. Radaic A, Bispo-de Jesus M, Kapila YL. Bacterial anti-microbial peptides and nano-sized drug delivery systems: The state of the art toward improved bacteriocins. J Control Release [Internet]. 2020;321:100-118. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.02.001>
42. Gawde U, Chakraborty S, Waghu FH, Barai RS, Khanderkar A, Indraguru R, et al. CPAM<sub>R4</sub>: a database of natural and synthetic antimicrobial peptides. Nucleic Acids Res [Internet]. 2023 jan 6;51(D1):D377-D383. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac933>
43. Raj PA, Rajkumar L, Dentino AR. Novel molecules for intra-oral delivery of antimicrobials to prevent and treat oral infectious diseases. Biochem J [Internet]. 2008;409(2):601-609. <https://doi.org/10.1042/bj20070810>