



TRATAMIENTO PREBIÓTICO Y PROBIÓTICO PARA REDUCIR LA DISBIOSIS ORAL Y PREVENIR O TRATAR LA PERIODONTITIS, LA HALITOSIS Y LA CARIES DENTAL

Descripción

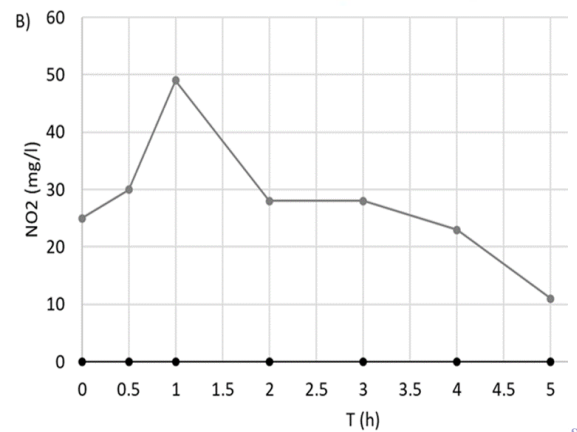
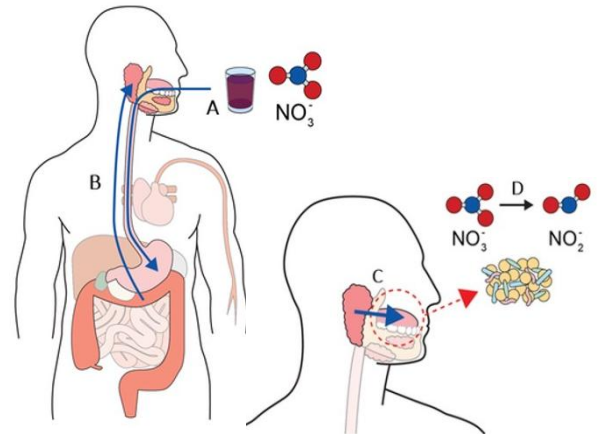
En la población española, >25% adultos tiene periodontitis y/o halitosis, ~50% niños tiene caries, y las enfermedades cardiovasculares son la 2da causa de muerte. La investigación desarrollada muestra que estas enfermedades tienen un posible tratamiento común centrado en la microbiota oral.

Ciertas bacterias orales convierten nitrato a nitrito y óxido nítrico (un vasodilatador), lo cual baja la tensión sanguínea, además de tener efectos antidiabéticos. El grupo de investigación ha descubierto que esta función bacteriana también previene las 3 enfermedades orales principales (caries, periodontitis y halitosis). Se ha desarrollado un test diagnóstico para determinar si una persona tiene estas bacterias. Se ha demostrado que este proceso de transformación del nitrato se puede aumentar con un prebiótico y probióticos nuevos desarrollados por nuestro grupo. Un prebiótico es una sustancia que administrada en la dieta favorece el crecimiento de bacterias beneficiosas presentes en el organismo; un probiótico es un microorganismo que administrado en dosis adecuadas realiza esta función beneficiosa directamente. Es la primera vez que se describe un tratamiento beneficioso para todas estas enfermedades de forma simultánea.

Se proporciona una composición que comprende nitrato (procedente de frutas o verduras) para su uso en la reducción o prevención de la disbiosis oral y/o el aumento de la eubiosis oral, es decir, un cambio en la composición bacteriana y las funciones de los biofilms orales en humanos y animales domésticos, mediante la disminución de la cantidad de bacterias asociadas a enfermedad y el aumento de la cantidad de bacterias asociadas a salud. Ello proporciona un tratamiento agudo o prevención con efectos inmediatos y que duran varias horas tras la ingestión o aplicación, frente a las tres principales enfermedades orales mediadas por biofilms (la caries, las enfermedades periodontales - gingivitis, periodontitis o periimplantitis - y la halitosis). El prebiótico se puede administrar de forma tópica (por ejemplo una pasta de dientes o barniz bucodental), en forma de suplemento alimenticio (por ejemplo preparados ingeridos), o en forma de pastilla, entre otros. Nuestra predicción es que esta patente será el origen de toda una gama de nuevos productos de salud bucodental y que abrirá la vía para el desarrollo de los prebióticos como ingredientes activos naturales complementarios al flúor y alternativos a los antisépticos orales. Otros productos protegidos son la pastilla anti-halitosis, que frena la producción de gases que causan el mal aliento durante 6 horas; el chicle anti-caries, que protege frente a la formación de lesiones de caries manteniendo un pH neutro durante 6 horas; o un comprimido masticable que acompañe al tratamiento periodontal.

La composición también puede comprender una cepa bacteriana beneficiosa, que el grupo de investigación ha desarrollado como probióticos. Esto puede ser útil en individuos con ausencia de estos organismos reductores de nitrato para los cuales el suministro del prebiótico no sea suficiente. Por ello, la aplicación personalizada de nuestras invenciones pueden ir acompañadas de un test diagnóstico que utiliza una muestra de saliva para determinar si la persona tiene una capacidad de reducir nitrato alta, media o baja, siendo en este último caso aconsejable suministrar el prebiótico junto con el probiótico, para aumentar la capacidad de reducción de nitrato. Este test permite por tanto un tratamiento personalizado según las necesidades individuales de los pacientes.

Ventajas técnicas



orales tras la ingestión del prebiótico. Cuando consumimos alimentos con nitrato, como zumo de remolacha, el compuesto llega a nuestro intestino (A), pasa a la sangre y retorna a las glándulas salivales (B). Estas glándulas concentran el nitrato en la saliva hasta 10 veces más que la concentración en el plasma sanguíneo (C). Así, nuestras glándulas salivales suministran el nitrato de la dieta a las bacterias orales para que lo reduzcan a nitrito (D), una función que no puede ser realizada por el cuerpo humano. La gráfica de la derecha muestra los niveles salivales de nitrito en un individuo con y otro sin las bacterias reductoras tras la ingestión de nuestro suplemento.



Existen en el mercado productos de salud bucodental que usan la arginina como prebiótico, favoreciendo bacterias que utilizan la arginina para neutralizar los ácidos. Se trata por tanto de un prebiótico apto para prevenir la caries, pero no la halitosis o la periodontitis. Por tanto, nuestros productos basados en el nitrato tienen múltiples aplicaciones. Además, el uso de extractos vegetales ricos en nitrato que protege nuestra invención aumentará la aceptación social (productos de origen natural) y facilitará los aspectos regulatorios.

Algunos de los productos protegidos suponen además una revolución en el campo de la salud bucodental, como sería el caso de la pastilla anti-caries. Se trataría de una estrategia disruptiva consistente en una pastilla o chicle que durante al menos 6 horas mantiene la capacidad neutralizadora de ácidos en la saliva, debido al reciclado natural del nitrato por las glándulas salivales (Figura 1), a utilizar en aquellos casos donde no se tiene posibilidad de cepillado dental.

Otra ventaja del producto es que además de mejorar la salud bucodental, tendría un efecto directo en mejorar la salud cardiovascular, mediante la producción de nitrato, que puede servir de reservorio para la disponibilidad de agentes vasodilatadores. Por último, la presencia de organismos reductores del nitrato y del mecanismo de reciclaje salival del mismo hacen posible el desarrollo de suplementos y productos de salud bucodental en animales domésticos. El motivo es que los productos actuales para salud oral en animales están incorporados en los piensos, y el tiempo de contacto con el principio activo es mínimo, debido a la rapidez con la que los animales domésticos suelen consumirlos. En el caso del nitrato, una vez tragado el principio activo (el nitrato), éste se recicla, vuelve a la cavidad oral, y mantiene su efecto durante horas.

Estado de desarrollo y derechos de propiedad industrial

Se ha determinado la dosis necesaria del prebiótico para ejercer su función. Se han hecho pruebas de validación en modelo de biofilm oral *in vitro*, mostrando beneficios frente a la caries, periodontitis y halitosis (publicado en Rosier et al. *Sci. Reports* 2020). Se ha demostrado que la toma del suplemento de nitrato (prebiótico) es eficaz en seres humanos para prevenir la caries en varios estudios clínicos, mediante la neutralización de ácidos salivales y para bajar los compuestos volátiles responsables de la halitosis intraoral. Se han aislado y seleccionado los mejores prebióticos, los cuales se han caracterizado y probado *in vitro* en modelo de biofilm oral (publicado en Rosier et al. *Frontiers Microbiol* 2020). Se ha establecido la ausencia de elementos móviles, resistencias a antibióticos y genes de virulencia en los genomas de los prebióticos patentados, así como comprobado experimentalmente su resistencia gástrica, la ausencia de producción de metabolitos no deseados, y diversas pruebas de escalado industrial. Actualmente se están realizando pruebas de toxicidad de los prebióticos en animales. Asimismo, se han realizado pruebas de biofilm oral *in vitro* para testar la eficacia del prebiótico y probado la eficacia de una dieta de nitrato para mejorar considerablemente los parámetros clínicos de la periodontitis. Se han puesto a punto dos tipos de test diagnóstico para medir la capacidad de reducir nitrato salival.

Están en marcha pruebas clínicas para testar la eficacia del prebiótico frente a la periodontitis y la halitosis *in vivo*.

Tecnología protegida por patente europea (año de prioridad 2019); patente concedida en UE (2024); titularidad del resultado, Fundación FISABIO.

Proyecto PDC2022-133810-I00 financiado por MICIU/AEI/10.13039/501100011033 y por la Unión Europea Next GenerationEU/ PRTR

