


THE ORAL MICROBIOME


GUT + OVERALL HEALTH RELATED TO THE ORAL MICROBIOME

1. GI TRACT DISORDERS




- Inflammatory Bowel Disease
- Cirrhosis of the Liver
- Gut Cancer
- h. Pylori

2. IMMUNE SYSTEM




Dysbiosis of the oral microbiome can lead to problems with immunity, which means less ability to fight off disease.

3. HEART HEALTH




Evidence shows some heart diseases may begin in the oral microbiome.

4. GUT-BRAIN AXIS




- Alzheimer's disease
- Anxiety
- Depression

5. ENDOCRINE SYSTEM




- Diabetes
- Adverse Pregnancy Outcomes
- Obesity
- PCOS

6. NITRIC OXIDE PRODUCTION




Better oral biome = more nitric oxide in the blood

1. RESET YOUR DIET




Aim for a mineral and veggie-rich diet, low in carbohydrates and high in fats and healthy proteins.

2. START MOUTH TAPING




Combat dry mouth from nighttime mouth breathing by using mouth tape.

3. BRUSH AND FLOSS




Twice a day + 30-45 minutes after any starchy meals

4. DON'T SKIP DENTAL CLEANINGS




Unless you're eating 100% clean, 6-month cleanings are vital for biome management

5. SCRAPE YOUR TONGUE




Every time you brush!

6. DITCH THE MOUTHWASH



Alcohol-based mouthwashes dry out the mouth and set the stage for bacterial overgrowth.

7. TRY OIL PULLING



1-3 minutes with coconut oil every day is plenty.

7 WAYS TO A HEALTHIER ORAL MICROBIOME

AskTheDentist.com

THE HUMAN MICROBIOME

Bacteria, fungi, and viruses outnumber human cells in the body by a factor of 10 to one. The microbes synthesize key nutrients, fend off pathogens and impact everything from weight gain to perhaps even brain development. The Human Microbiome Project is doing a census of the microbes and sequencing the genomes of many. The total body count is not in but it's believed over 1,000 different species live in and on the body.

25 SPECIES

in the **stomach** include:

- *Helicobacter pylori*
- *Streptococcus thermophilus*

500-1,000 SPECIES

in the **intestines** include:

- *Lactobacillus casei*
- *Lactobacillus reuteri*
- *Lactobacillus gasseri*
- *Escherichia coli*
- *Bacteroides fragilis*
- *Bacteroides thetaiotaomicron*
- *Lactobacillus rhamnosus*
- *Clostridium difficile*

600+ SPECIES

in the **mouth, pharynx and respiratory system** include:

- *Streptococcus viridans*
- *Neisseria sicca*
- *Candida albicans*
- *Streptococcus salivarius*

1,000 SPECIES

in the **skin** include:

- *Pityrosporum ovale*
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Corynebacterium jeikeium*
- *Trichosporon*
- *Staphylococcus haemolyticus*

60 SPECIES

in the **urogenital tract** include:

- *Ureaplasma parvum*
- *Corynebacterium aurimucosum*

SOURCES: NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, SCIENTIFIC AMERICAN; HUMAN MICROBIOME PROJECT

Dean Tweed - POSTMEDIA NEWS / IMAGE: Fotolia

Maurizio Romano, PhD
 Dipartimento di Scienze della Vita
 Edificio R
<http://tinyurl.com/edificior>
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste
 Via A. Valerio, 28
 Tel: 040-3757316
 e-mail: mromano@units.it

Ecosistema orale

1. Tessuti duri (denti)

- Non si sfaldano
- Permettono la colonizzazione da parte dei microrganismi
- Favoriscono la formazione di biofilm

2. Tessuti molli (mucose)

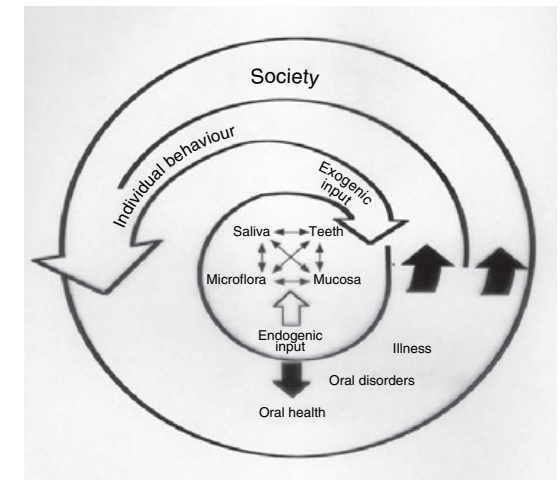
- Si sfaldano continuamente (desquamazione)
- Limitano la colonizzazione batterica
- Ospitano microbiota meno diversificato rispetto ai denti

3. Area crevicolare

- Spazio tra dente e gengiva
- Ambiente anaerobico (povero di ossigeno)
- Habitat ideale per microrganismi patogeni

4. Pellicola acquisita

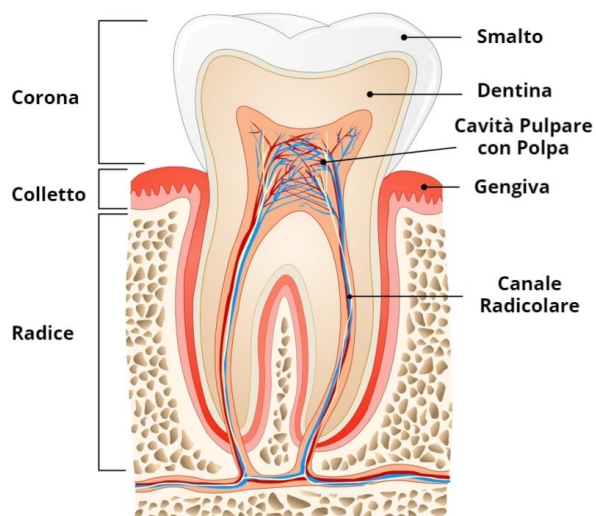
- Strato sottile e temporaneo
- Barriera protettiva contro l'attacco degli acidi e dei batteri + substrato per l'adesione dei microrganismi



Eur J Dent Educ 2006;10: 192–19

Ambiente dentale

Denti: organi duri e complessi che svolgono un ruolo fondamentale nella digestione, nella fonazione e nell'estetica. Sono composti da diversi tessuti, ognuno con una funzione specifica.



Tessuti duri

Smalto: strato più esterno del dente, il più duro e mineralizzato del corpo umano. **Funzione:** proteggere il dente da usura, carie e traumi.

Dentina: strato sottostante lo smalto, meno dura ma più elastica. **Funzione:** dare sostegno al dente e trasmettere gli stimoli termici e tattili alla polpa.

Cemento: ricopre la dentina nella radice del dente e lo ancora all'osso alveolare.

Tessuti molli

Polpa: tessuto molle che si trova all'interno del dente, contenente vasi sanguigni, nervi e tessuto connettivo. **Funzione:** nutrire il dente e conferirgli sensibilità.

Gengiva: mucosa che ricopre le ossa mascellari e mandibolari e circonda la parte inferiore dei denti. **Funzione:** proteggere i tessuti sottostanti e sostenere i denti.

Legamento parodontale: insieme di fibre che collega il dente all'osso alveolare. **Funzione:** fissare il dente in posizione e ammortizzare i carichi masticatori.

Sistema di supporto (parodonto)

Ossso alveolare: sostiene i denti. **Funzione:** ancorare i denti in posizione e fornire loro supporto e nutrimento.

Ambiente UMIDO



Superfici orali costantemente bagnate da due fluidi essenziali per il mantenimento dell'ecosistema orale (forniscono acqua, nutrienti, fattori di aderenza e fattori antimicrobici).

1. Saliva:

- Fluido complesso che entra nella cavità orale attraverso i dotti delle 3 paia di ghiandole salivari maggiori (parotidi, sottomandibolari e sottolinguali) e delle ghiandole salivari minori
- Flusso antero-posteriore, variabile (800-1500 ml/giorno) con variazione sonno-veglia
- "Lava" le superfici orali e asporta i detriti, cellule sfaldate, con pH ~ 6.75

Contiene:

- | | |
|-----------------|------------|
| - 99% acqua | - Vitamine |
| - Glicoproteine | - Urea |
| - Ormoni | - Ioni |



Composti favorenti la colonizzazione batterica:

- Nutrimento
- Glicoproteine
- Fattori aggreganti (IgA + glicoproteine)



Composti ostacolanti la colonizzazione batterica:

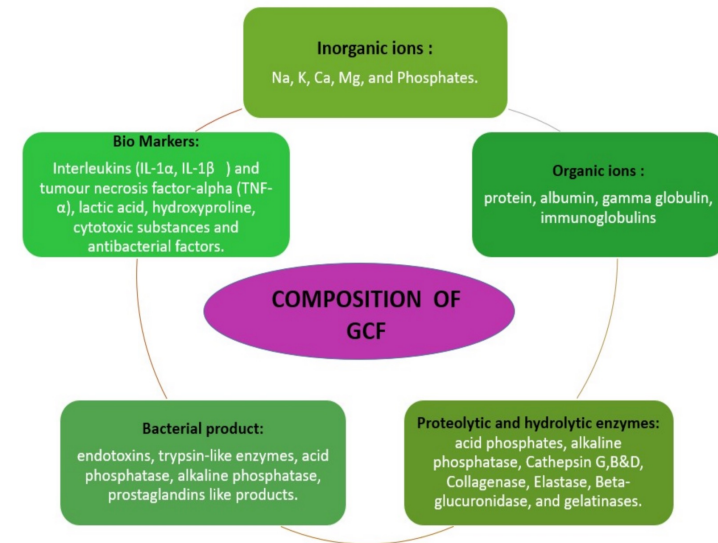
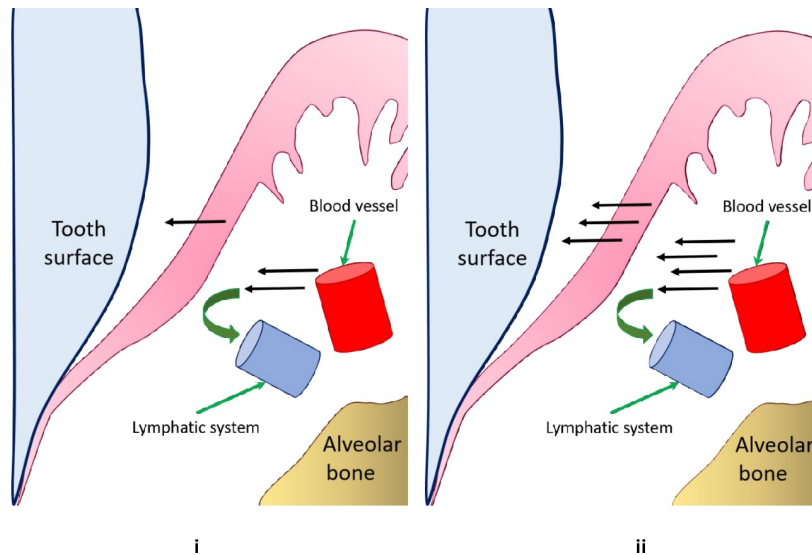
- Lisozima
- Lattoperossidasi
- Lattoferrina
- IgA

Ambiente UMIDO



2. Fluido gengivale/crevicolare

- È un **trasudato** che proviene dai capillari sanguigni del parodonto.
 - Riempie lo spazio tra il dente e la gengiva (solco gengivale).
 - Contiene cellule epiteliali, leucociti, batteri e detriti alimentari.
 - Ha una funzione di pulizia e difesa del parodonto.
 - Un aumento del flusso di fluido crevicolare può essere un segno di infiammazione gengivale.
 - Fornisce nutrienti e fattori di aderenza per i batteri.
-
- **Assenza di infiammazione:** bassa pressione vascolare + bassa permeabilità della membrana basale => riduzione flusso di GCF associato a un maggiore assorbimento di fluido da parte dei vasi linfatici.
 - **Inflammation:** presenza di biofilm dentale determina un aumento del gradiente osmotico, seguito da un maggiore perdita di proteine. Ciò causerà un aumento della pressione idrostatica e della permeabilità vascolare, superando così la capacità dei vasi linfatici di drenare i fluidi, portando a un sovraregolazione del flusso di GCF.



Pellicola acquisita

Cos'è?

- Strato ultrasottile (~2 micron) che si forma sulla superficie dei denti entro pochi minuti dall'esposizione al cavo orale.
- Composta da proteine salivari, mucopolisaccaridi e cellule epiteliali desquamate.
- Non è mineralizzata e ha una consistenza morbida e gelatinosa.
- Barriera protettiva contro l'attacco degli acidi e dei batteri.
- Favorisce la colonizzazione batterica, fornendo un substrato per l'adesione dei microrganismi.
- Se non viene rimossa regolarmente, può mineralizzarsi e trasformarsi in tartaro.

Composizione

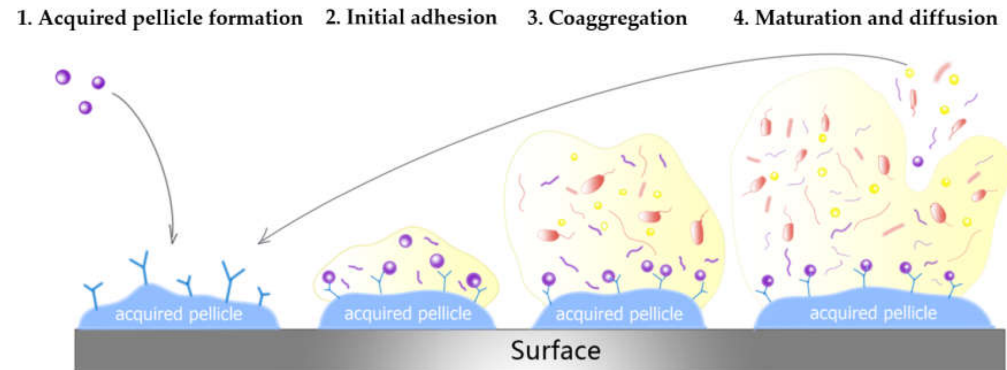
- **Glicoproteine salivari di vario tipo:**

- Glicoproteine antigeniche dei gruppi sanguigni
- Fattori aggreganti specifici
- Anticorpi

- **Altre proteine**
- **Lipidi**
- **Minerali**

Caratteristiche

- Resistente agli enzimi proteolitici
- Stabile alle variazioni di temperatura
- Relativamente insolubile



Int. J. Mol. Sci. **2018**, *19*(10), 3157; <https://doi.org/10.3390/ijms19103157>

Funzioni

- Protegge lo smalto dai danni causati dagli acidi prodotti dai batteri
- Aiuta a remineralizzare lo smalto
- Lubrifica i denti
- Favorisce la masticazione
- Mantiene l'idratazione dei tessuti orali

- **Definizione:** comunità di microrganismi che vive nella cavità orale.
- **Funzioni:**
 - Mantenimento dell'omeostasi orale
 - Protezione della cavità orale
 - Prevenzione di malattie
- **Composizione:**
 - ~ 700 specie di batteri
 - Funghi
 - Protozoi
- **Diversità:** secondo solo al microbiota intestinale per ricchezza di specie
- **Varia nel tempo con l'età:**
 - **Infanzia:** aerobi ed anaerobi obbligati (Streptococcus, Actinomyces, Veillonella, Neisseria, lieviti)
 - **Eruzione dei denti:** dominanza di forme anaerobiche (Prevotella, Fusarium) a causa dell'ambiente anaerobico tra gengive e denti

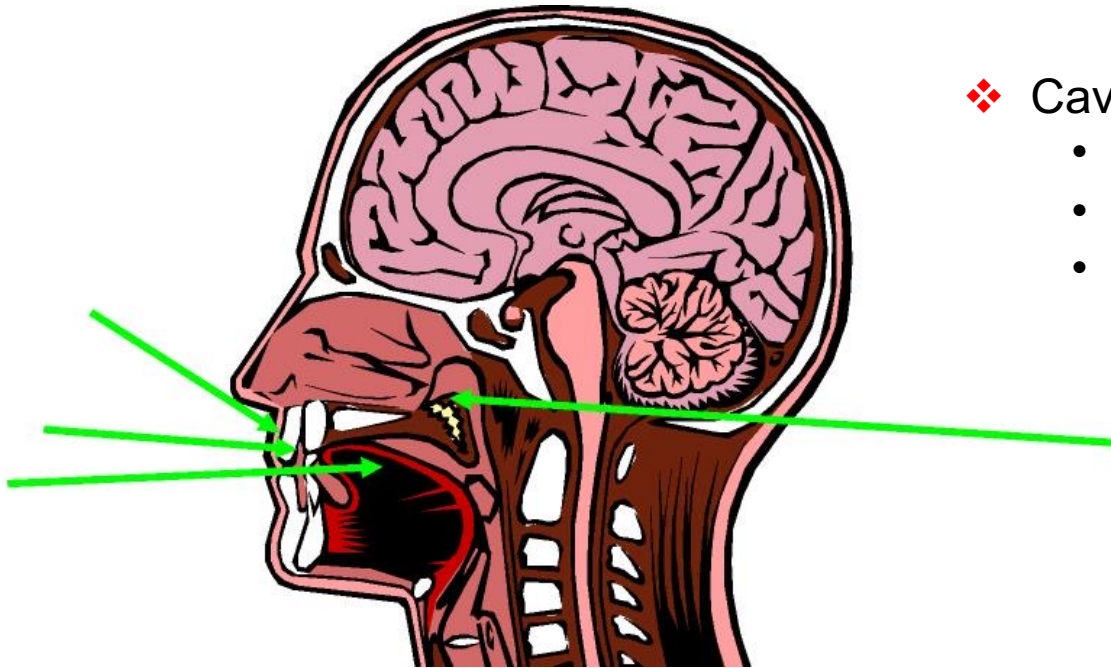
Media: ~ 10^{10} - 10^{11} batteri per grammo di materiale prelevato dal cavo orale umano.

Placca dentale: fino a 10^{12} batteri per grammo.

Lingua: ~ 10^8 - 10^9 batteri per grammo.

MICROBIOTA ORALE

Cavità orale **NON** è un ambiente uniforme ma è un **insieme di habitat**



- ❖ Cavità orale divisa in tre habitat differenti:
 - Gengiva + palato duro
 - Lingua + faringe
 - Placca dentale

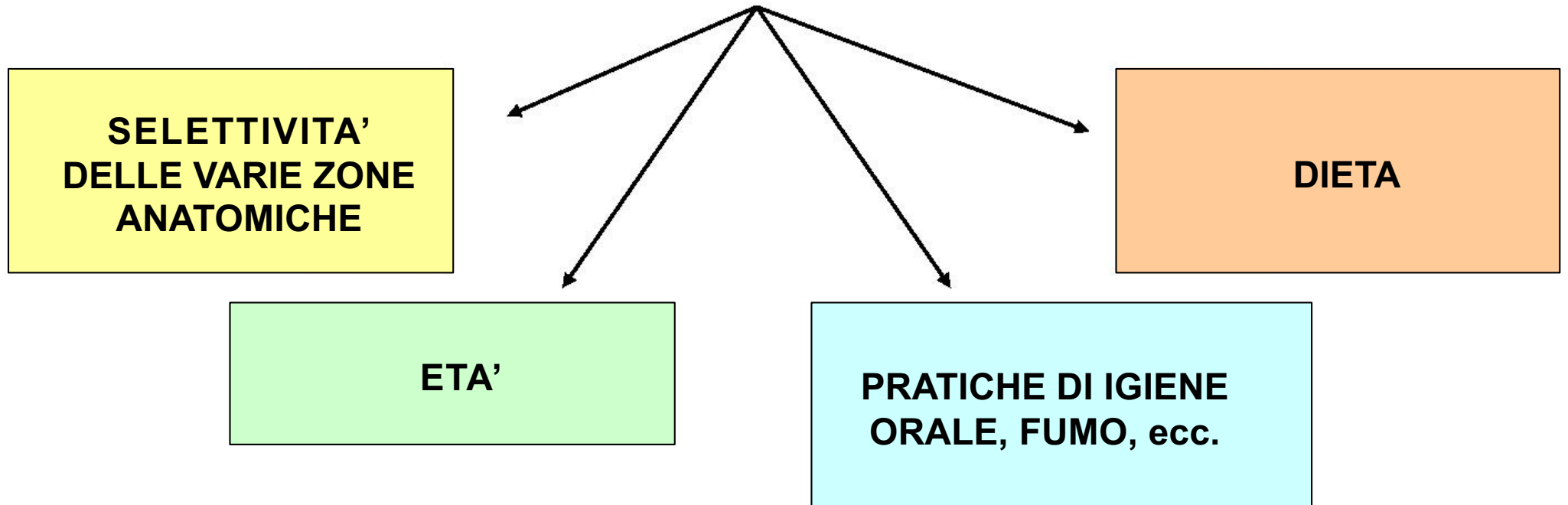
- ❖ **Diversità anatomica** della cavità orale, che origina **HABITAT** diversi, con fattori fisico chimici diversi e nicchie idonee a popolazioni microbiche diverse (labbra, guance, palato, denti, solco gengivale).
- ❖ **Plasticità nel tempo**: gli ambienti **variano con il TEMPO**, sia a breve (nel corso della giornata) che a lungo termine (nel corso della vita).

FATTORI CHE INFLUENZANO L'ECOSISTEMA ORALE

Crescita dei microrganismi orali è influenzata da numerosi fattori, ognuno dei quali induce la selezione di determinati microrganismi e mantiene l'equilibrio tra le diverse popolazioni



VARIAZIONI NEL MICROBIOTA ORALE

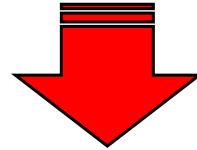


MICROBIOTA: numeri / ZONE ANATOMICHE

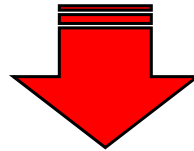
- ❖ **LINGUA: 100 batteri/cellula epiteliale**, popolazione abbastanza costante. **Streptococchi aerobi-anaerobi facoltativi**: S. salivarius (S. mitis, S. sanguis), assente S. mutans. Nelle **papille e cripte** possono risiedere gli **anaerobi**: Veillonella (cocco Gram-)
- ❖ **GUANCE: 5-25 batteri/cellula epiteliale**. Predominanti **Streptococchi orali aerobi- anaerobi facoltativi**, S. mitis decisamente dominante.
- ❖ **LABBRA E PALATO**: Streptococchi orali predominanti.
- ❖ **SALIVA: 100 milioni batteri/ml**. NON ha una sua popolazione microbica, in quanto composta dai microrganismi rimossi dalle varie sedi: la sua composizione riflette quella della popolazione batterica predominante nella cavità orale. **Streptococchi aerobi-anaerobi facoltativi** rappresentano >50% dei ceppi isolati (soprattutto S. salivarius e S. mitis, variabile S. mutans). Anche altri generi sono comunque rappresentati in concentrazione variabile (es: lattobacilli).

ACQUISIZIONE DELLA POPOLAZIONE MICROBICA NORMALE

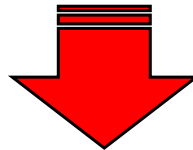
Cavità orale **sterile (?)** alla nascita



In **6-10 h** inizia la colonizzazione

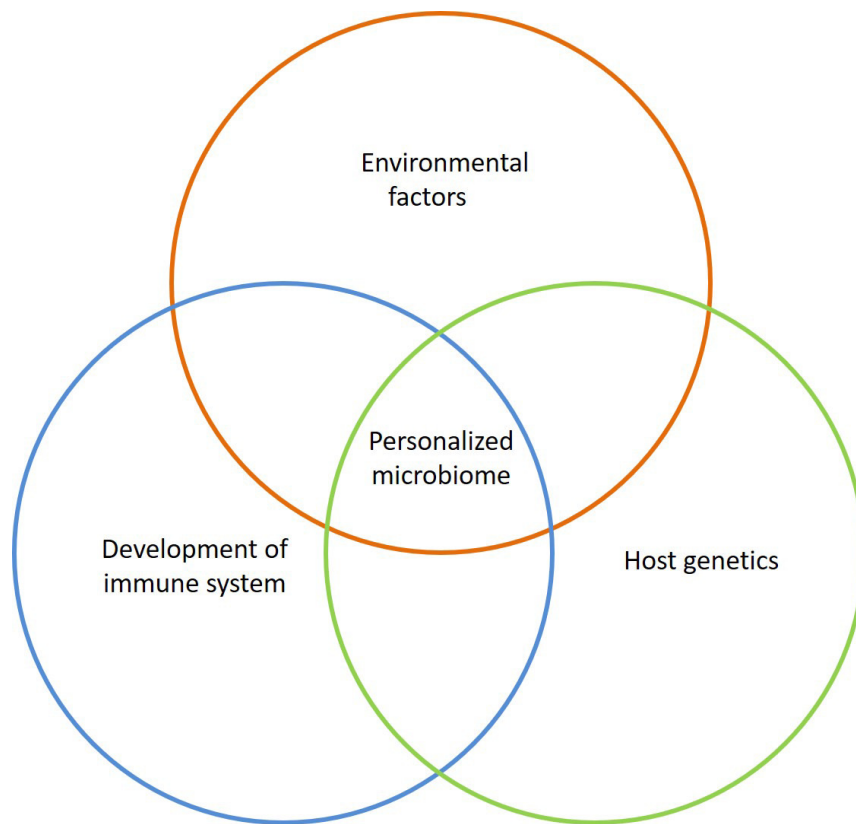


popolazione batterica **in equilibrio “dinamico”**



Cambiamenti nelle ore, giorni, mesi, anni

Interplay of factors contributing to acquisition and establishment of a personalized microbiome



- ❖ **Acquisizione + costituzione del microbiota orale:** processo dinamico in varie fasi e coinvolge interazioni strette e continue con l'ospite e il suo ambiente.
- ❖ **Fase Prenatale:** Il feto è esposto al microbiota materno durante la gravidanza.
- ❖ **Fase Neonatale:** passaggio del feto attraverso **canale vaginale** o *taglio cesareo* lo espone al **microbiota vaginale** o *cutaneo* materno.
- ❖ **Fase Postnatale:** neonato assume il microbiota materno attraverso il latte materno, che contiene una ricca varietà di batteri benefici.
- ❖ Cambiamenti nel microbiota orale durante la transizione dalla dentizione decidua a quella permanente e durante la pubertà.

Fase PRENATALE

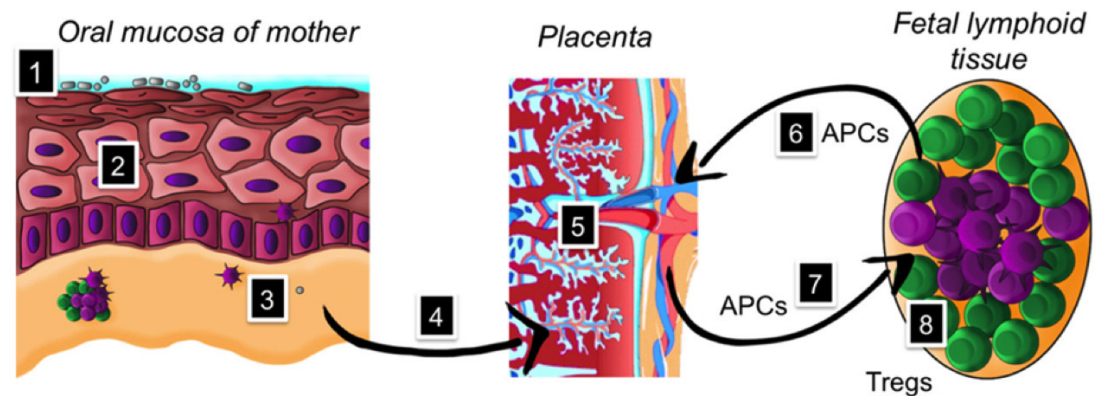
- ❖ Dogma dell'utero sterile è stato messo in discussione: Analisi di oltre 300 biopsie placentari => **microbiota placentare assomiglia a quello della lingua e delle tonsille.**
- ❖ Contaminazione intrauterina? Se il microbiota fosse seminato in utero, non sarebbe possibile far nascere mammiferi privi di germi con il taglio cesareo
- ❖ Esclusione ipotesi che la “contaminazione” microbica intrauterina sia la funzione biologica del microbioma placentare.
- ❖ Se i batteri o i loro frammenti sono trasportati alla placenta ma non "contaminano" il feto, quali possibili funzioni possono svolgere? **Placenta come sito di raccolta di antigeni per il sistema immunitario fetale da "addestrare" alla tolleranza agli antigeni**

- ❖ **Salute orale e il microbiota orale di una donna possono influenzare direttamente la sua gravidanza e il feto in via di sviluppo.**

- ❖ Se la madre ha una malattia parodontale, ha un rischio:
 - 1,6x superiore di parto pretermine
 - 1,7x superiore di partorire un neonato sottopeso
 - 2,2x superiore di preeclampsia
 - 3,4x superiore di parto pretermine + neonato sottopeso

- ❖ **IPOTESI: agenti patogeni parodontali o i loro sottoprodotti raggiungono la placenta e si diffondono oltre questa al feto**

- ❖ Attualmente, non ci sono prove sufficienti per concludere che il trattamento parodontale durante la gravidanza sia efficace nel ridurre i rischi di esiti avversi della gravidanza.



- 1 – Oral microbiome of mother; microbial cells attach to the oral epithelium
- 2 – Loosening of epithelial cell contacts due to pregnancy hormones; oral bacterial penetration
- 3 – Bacterial cells reach lamina propria and vascular tissues of the oral mucosa
- 4 – Transfer of bacterial cells to the placenta via blood stream
- 5 – Oral bacteria of mother are trapped in placental tissue
- 6 – Fetal antigen-presenting cells (APCs) acquire the alloantigen information in placenta
- 7 – Fetal APCs return to fetal peripheral lymphoid organs
- 8 – Fetal regulatory T cells (Tregs) that recognize mother's microbiome as "safe" are generated in fetal lymphoid tissue

il microbioma materno non viene passato direttamente al feto, ma prepara il feto agli incontri microbici postnatali "allenando" il sistema immunitario del feto in via di sviluppo.

Fase NEONATALE

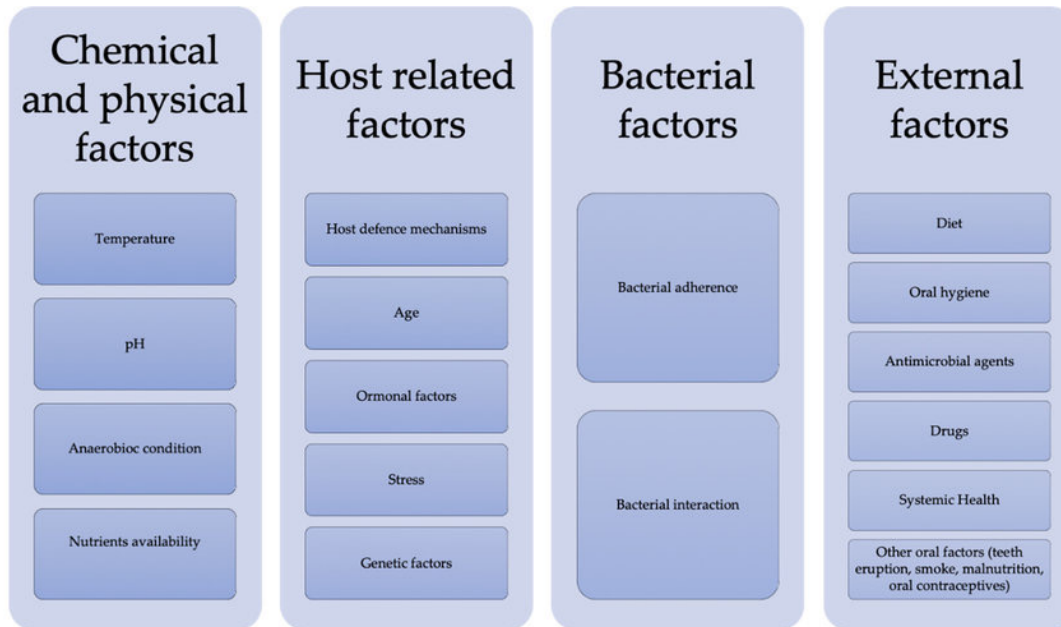
Diversi fattori possono influenzare la colonizzazione orale del neonato

• **Modalità di parto:** parto vaginale favorisce la colonizzazione orale del neonato con il microbiota materno rispetto al parto cesareo.

- **Microbiota vaginale** (Lactobacillus, Prevotella e Sneathia) dominante nei neonati partoriti per via vaginale
- **Microbiota cutaneo** (Staphylococcus, Corynebacterium, Propionibacterium) dominante nei neonati partoriti con taglio cesareo

• **Allattamento al seno:** latte materno contiene una ricca varietà di microrganismi che possono influenzare la colonizzazione intestinale e orale del neonato.

• **Fattori genetici:** predisposizione genetica può influenzare la composizione del microbiota intestinale e orale del neonato.



Geni che influenzano il microbiota:

- **TOLL-like receptor (TLR) 4:** coinvolto nel riconoscimento di batteri patogeni e nell'attivazione della risposta immunitaria.
- **NOD2:** coinvolto nel riconoscimento di componenti batterici e nell'attivazione della risposta immunitaria infiammatoria.
- **FUT2:** coinvolto nella sintesi di antigeni carichi di fucosio sulla superficie delle cellule epiteliali intestinali.
- **SNPs geni HLA:** influenzano la risposta immunitaria.

Fase POST-NATALE: Traffico microbico tra la cavità orale e altri siti del corpo

1. Omogeneità iniziale e diversificazione

- Poco dopo la nascita, microbioti neonatali sono omogenei tra diverse parti del corpo (intestino, bocca, naso, pelle).
- Microbiota orale nei neonati "semina" il microbiota intestinale, che diventa specifico dell'intestino entro 2 settimane.

2. Somiglianza con il microbiota materno

- Microbiota orale dei neonati di 6 mesi è simile a quello della cavità orale, del latte materno e dell'areola mammaria della madre.
- Stessa tendenza si osserva tra il microbiota della pelle e quello delle gengive, con il microbiota delle narici come ponte tra i due.

3. Ruolo della saliva come vettore

- Saliva trasporta i microrganismi da un sito corporeo all'altro.
- Nei neonati, il pH gastrico più alto (a causa del latte materno) permette la sopravvivenza di alcuni batteri orali nell'intestino.

4. Mani come vettori

- Mani sono importanti vettori per il trasferimento di microbi orali e fecali all'interno delle famiglie.
- Proporzioni di batteri della lingua sulle mani dei neonati è maggiore rispetto ai bambini più grandi, e diminuisce con l'età.
- Proporzioni di batteri fecali sulle mani aumenta con l'età.

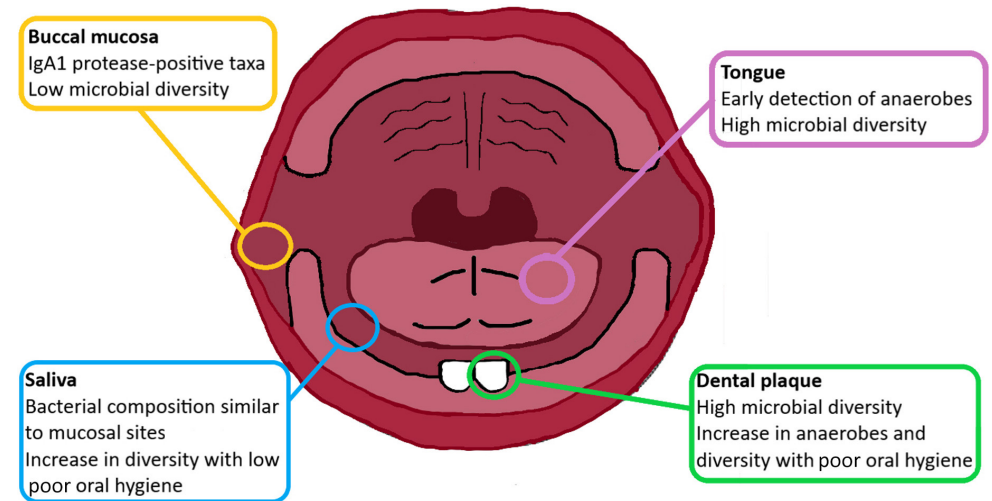
5. Impatto delle infezioni e degli antibiotici

- Bambini con più infezioni del tratto respiratorio nel primo anno di vita e che hanno ricevuto antibiotici mostrano uno sviluppo aberrante del microbiota nasofaringea.
- Queste comunità microbiche aberranti sono meno stabili e arricchite di taxa orali (Neisseria e Prevotella).
- Bambini con una maggiore stabilità del microbiota nasofaringea sono più resistenti alle infezioni del tratto respiratorio.

Fase POST-NATALE: Singola cavità orale-molteplici nicchie microbiche distinte

1. Diversità microbica in base alle nicchie

- Ambiente locale (struttura della superficie, disponibilità di ossigeno e nutrienti) influenza la composizione del microbiota.
- Comunità microbiche distinte in diverse nicchie orali: lingua, mucosa buccale, placca supragengivale e subgengivale.
- Dorso della lingua (con papille e cripte) offre condizioni ottimali per i batteri anaerobi.
- Eruzione dei denti crea una superficie unica per l'accumulo di placca sopra- e sotto-gengivale, aumentando la diversità microbica.



2. Meccanismi di adesione batterica

- Adesione tra un microrganismo e una superficie, o tra due microrganismi, avviene attraverso il legame tra un recettore (ad esempio, un componente salivare o batterico) e un'adesina (ad esempio, un componente della parete cellulare, le fimbrie o altre adesine).
- Cavità orale presenta tre tipi distinti di superfici a cui i microrganismi possono aderire: denti, mucosa orale e altri batteri.

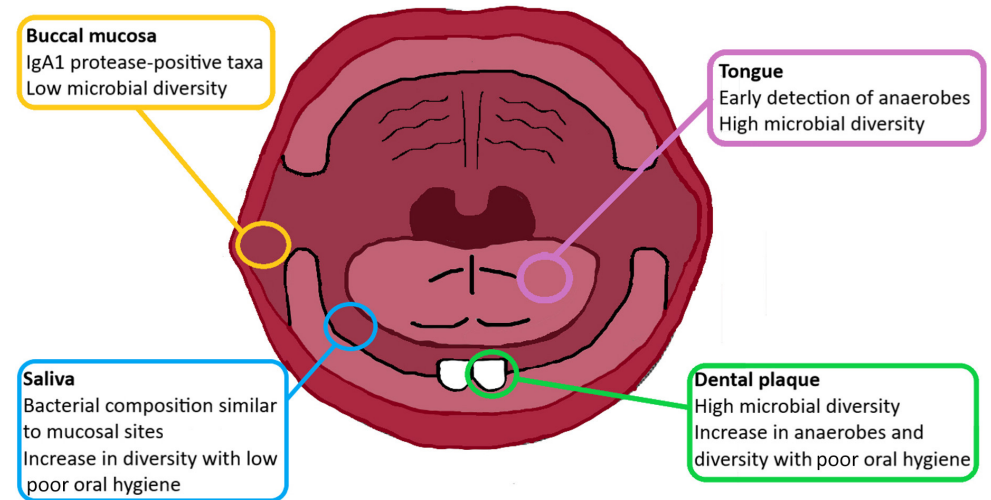
3. Ruolo della pellicola acquisita

- Dopo la pulizia, la superficie del dente si ricopre di un sottile strato proteico (proteine, lipidi, mucine) chiamato pellicola acquisita.

Fase POST-NATALE: Singola cavità orale-molteplici nicchie microbiche distinte

4. IgA secretorie come meccanismo di difesa

- **IgA secretorie:** anticorpi presenti nella saliva e concentrati nella pellicola mucosale. Uno dei meccanismi di prevenzione della colonizzazione microbica nella cavità orale.
- Due sottoclassi di IgA secretorie: IgA1 e IgA2.
 - Saliva + latte umano: principalmente IgA1.
 - Regione della cerniera della catena IgA1 è protetta dagli enzimi proteolitici tradizionali.
- IgA secretorie si legano e bloccano le **adesine batteriche**, impedendo l'adesione dei batteri alle superfici.



5. Proteasi IgA1 e loro ruolo

- Alcuni patogeni batterici (ad es. *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*) e alcuni commensali orali (ad es. *S. sanguinis*, *Streptococcus oralis*, *Prevotella* ssp e *Capnocytophaga* ssp) producono **proteasi IgA1** altamente specifiche in grado di scindere IgA1 nella regione della cerniera.

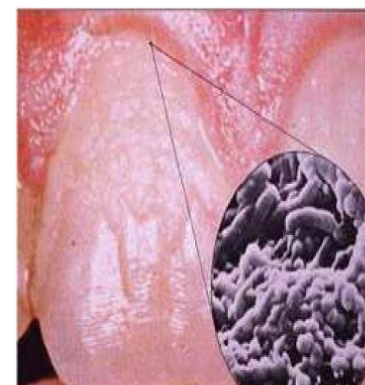
BOCCA EDENTULA

Primi batteri colonizzatori - **PIONIERI**:

- Batteri aerobi-anaerobi facoltativi (Streptococchi, con *S. salivarius*).
- Batteri anaerobi scarsi: veillonelle (cocchi Gram-, dal 2 giorno di vita), i fusobatteri (dal 3-4 mese), i peptostreptococchi (dopo il 5 mese).

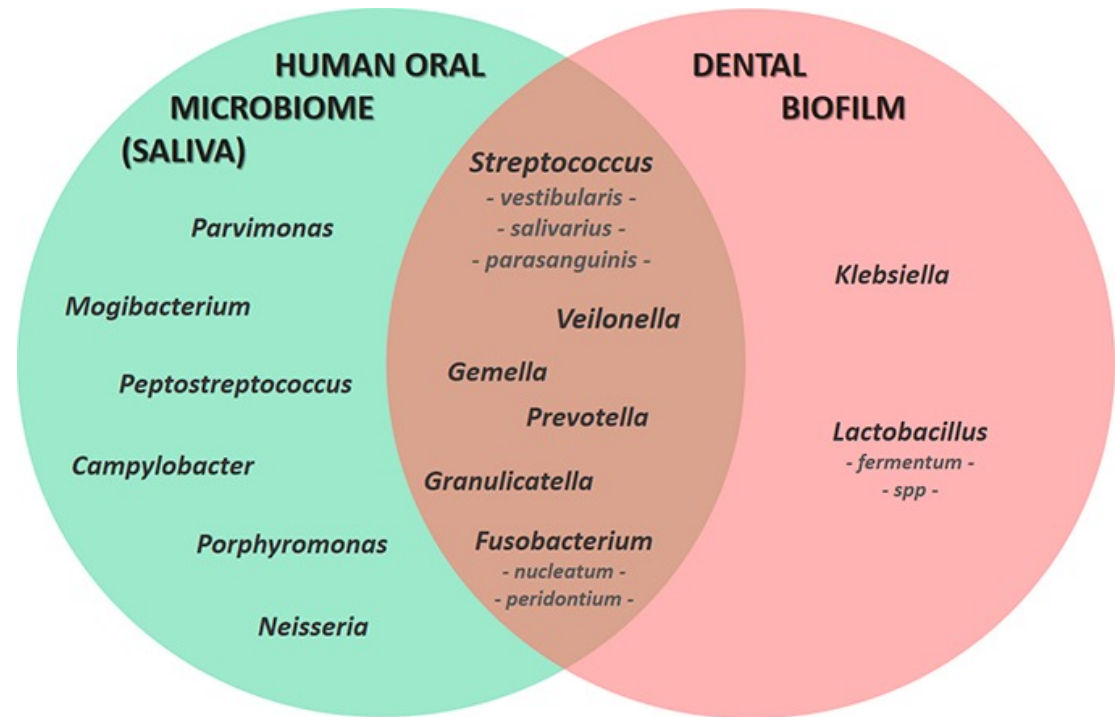
DENTIZIONE

- Aumento netto degli **anaerobi** (facce approssimali, solchi dentali e soprattutto solco gengivale).
- *S. sanguis*, *N. sicca*, *S. mitis*, *S. mutans*
- Formazione prima placca
- Numero di germi/grammo = $1-2 \times 10^{11}$



Distribuzione dei microrganismi dominanti nella cavità orale adulta

SEDE	Microrganismo dominante
Palato duro	Streptococcus, Uncl. Pasteurellaceae, Veillonella, Prevotella, Uncl. Lactobacillales
Dorso della lingua	Streptococcus, Veillonella, Prevotella, Uncl. Pasteurellaceae, Actinomyces
Saliva	Prevotella, Streptococcus, Veillonella, Uncl. Pasteurellaceae
Tonsille palatine	Streptococcus, Veillonella, Prevotella, Uncl. Pasteurellaceae, Fusobacterium
Gola	Streptococcus, Veillonella, Prevotella, Uncl. Pasteurellaceae, Actinomyces, Fusobacterium, Uncl. Lactobacillales
Mucosa buccale	Streptococcus, Uncl. Pasteurellaceae, Gemella
Gengiva cheratinizzata	Streptococcus, Uncl. Pasteurellaceae
Placca sopragengivale	Streptococcus, Capnocytophaga, Corynebacterium, Uncl. Pasteurellaceae, Uncl. Neisseriaceae
Placca sottogengivale	Streptococcus, Fusobacterium, Capnocytophaga, Prevotella, Corynebacterium
Protesi dentarie	Staphylococcus epidermidis, Streptococcus
Labbra	Streptococcus, Candida albicans

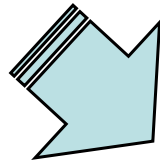


DOI: 10.5772/63492

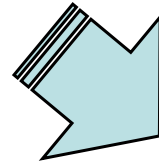
DOI: 10.1038/sj.bdj.2018.217

PLACCA

**FASE INIZIALE
(COLONIZZAZIONE)**



**FASE DI CRESCITA
(VARIAZIONI
QUANTITATIVE)**



**FASE DI MATURAZIONE
(VARIAZIONI
QUALITATIVE)**

PLACCA

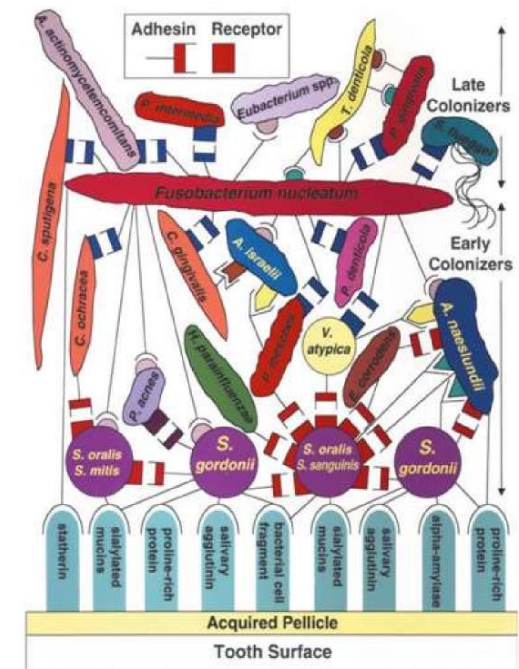
PLACCA DENTALE ⇔ BIOFILM

Polimicrobico, in cui specie di Streptococcus e altre specie producono uno strato di matrice esopolisaccaridica e vivono al suo interno.

I batteri nel biofilm hanno un'aumentata resistenza alla eliminazione da parte della risposta immune dell'ospite e anche ai farmaci antibiotici.

1. Adesione iniziale e fase pionieristica (circa 8 ore)

- Colonizzazione avviene sulla pellicola acquisita che si forma sulla superficie del dente entro pochi secondi dalla spazzolatura.
- Batteri pionieri, principalmente streptococchi aerobi-anaerobi facoltativi, colonizzano la superficie del dente entro le prime 2 ore.
- Tra i batteri pionieri:
 - Streptococcus sanguinis (adesione favorita dalle fimbrie e dalle glicoproteine salivari)
 - Streptococcus mitis
 - Neisseria sicca (in minor misura)



Rappresentazione schematica dell'adesione
Streptococchi - pellicola dentale
Streptococchi - Streptococchi
Streptococchi - altri batteri

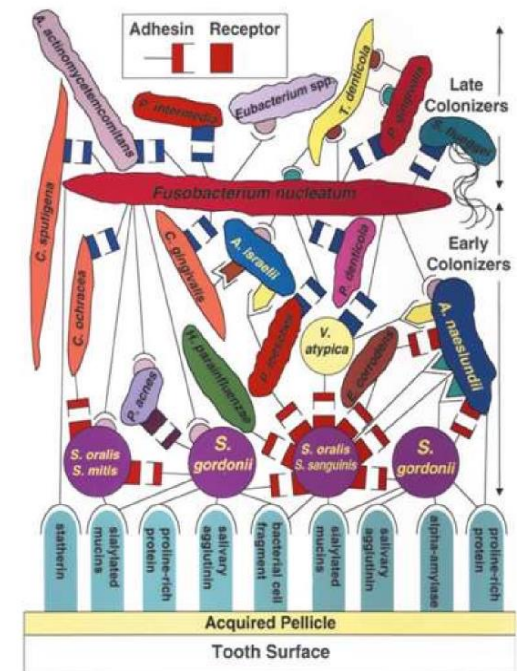
PLACCA

2. Fase di crescita rapida (circa 16 ore)

- Microcolonie dei batteri pionieri si espandono formando un monostrato immerso in una matrice di polisaccaridi extracellulari.
- A 24 ore dall'inizio della formazione della placca, gli streptococchi rappresentano fino al 95% dei batteri isolabili.
- Possono essere presenti anche piccoli numeri di actinomiceti (*Actinomyces viscosus*), lattobacilli e *Veillonella*.
- Anaerobi sono ancora rari in questa fase.

3. Fase di maturazione (oltre 24 ore)

- Numero totale di batteri non cambia significativamente, ma si verificano importanti modifiche qualitative nella composizione della comunità microbica.
- **Diminuzione degli streptococchi e un aumento degli anaerobi.**
- Strutture recettoriali dei batteri colonizzatori fungono da substrato per l'adesione di altri batteri, favorendo l'interazione batterica.
- Questa interazione batterica porta a una maggiore diversità e complessità della comunità microbica nella placca matura.
- Tra i batteri che aumentano nella fase di maturazione troviamo:
 - **Batteri filamentosi** (*Actinomyces naeslundii*)
 - **Batteri gram-negativi** (*Fusobacterium nucleatum* e *Prevotella intermedia*)
 - **Spirochete** (come *Treponema denticola*)



Rappresentazione schematica dell'adesione

Streptococchi - pellicola dentale

Streptococchi - Streptococchi

Streptococchi - altri batteri

Table: The predominant bacteria found at distinct sites on the tooth surface.

Bacterium	Percentage viable count (range)		
	Fissures	Approximal	Gingival crevice
<i>Streptococcus</i>	8 - 86	<1 - 70	2 - 73
<i>Actinomyces</i>	0 - 46	4.81	10.63
Anaerobic Gram positive rods	0 - 21	0 - 6	0 - 37
<i>Neisseria</i>	0 ^a	0 - 44	0 - 2
<i>Veillonella</i>	0 - 44	0 - 59	0 - 5
Anaerobic Gram negative rods	0 ^a	0 - 66	8 - 20

^a Detected occasionally

Mineralizzazione della Placca



Definizione e processo

- Mineralizzazione della placca: processo di calcificazione che porta alla formazione del tartaro, una struttura dura e aderente depositata sulla superficie dei denti.
- Coinvolge la precipitazione di minerali, principalmente fosfato di calcio, all'interno della matrice extracellulare della placca.

Fattori che influenzano la mineralizzazione

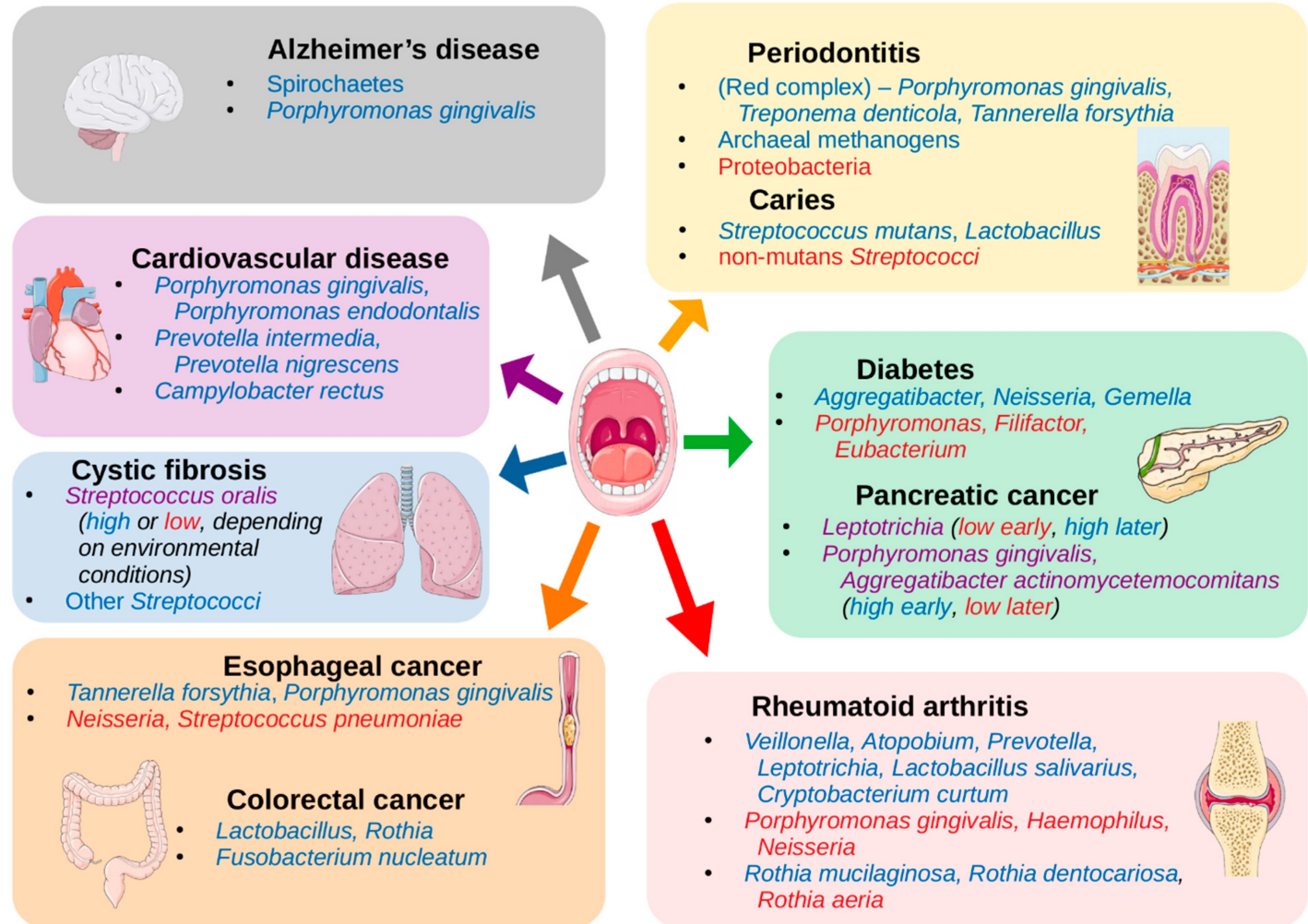
- **Azione batterica:** I batteri nella placca producono enzimi e sostanze chimiche che favoriscono la precipitazione dei minerali.
- **Presenza di fosfati:** La saliva e il fluido crevicollare forniscono una fonte di fosfati per la mineralizzazione.
- **pH:** Un pH alcalino favorisce la precipitazione dei minerali.
- **Tempo:** La mineralizzazione è un processo graduale che richiede tempo.

Ruolo dei microrganismi

- Identificate 22 specie batteriche nel tartaro, con Streptococchi e Actinomiceti (in particolare *A. naeslundii*) predominanti.
- Alcune specie batteriche, come *B. matruchotii*, sono in grado di incorporare calcio e fosfato al loro interno, formando depositi intracellulari di fosfato di calcio.

Malattie orali e sistemiche associate al microbiota orale

Evidenza suggeriscono che specifiche infezioni batteriche promuovono lo sviluppo di alcune malattie



- ❖ Organismi evidenziati in blu: aumentati
- ❖ Organismi evidenziati in rosso: diminuiti.
- ❖ Organismi evidenziati in viola: aumentati o diminuiti a seconda delle condizioni o della progressione della malattia.

Esempi di studi metagenomici di associazioni tra il microbioma orale e le malattie orali.



Disease	Associated Organisms	Inhibited Organisms
Periodontitis	Phyla: Spirochaetes, Synergistetes and Bacteroidetes	Phyla: Proteobacteria
	Classes: Clostridia, Negativicutes and Erysipelotrichia	Classes: Bacilli
	Genera: Prevotella, Fusobacterium	Genera: Streptococcus, Actinomyces, Granulicatella
	Species: Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, Tannerella forsythia, Filifactor alocis, Parvimonas micra, Aggregatibacter actinomycetemcomitans	
	Archaea: Methanobrevibacter oralis, Methanobacterium curvum/congolense, and Methanosarcina mazeii	
Dental caries	Genera: Neisseria, Selenomonas, Propionibacterium	Species: non-mutans Streptococci, Corynebacterium matruchotii, Capnocytophaga gingivalis, Eubacterium IR009, Campylobacter rectus, Lachnospiraceae sp. C1
	Species: Streptococcus mutans, Lactobacillus spp.	
	Fungi: Candida albicans	
Oral cancer	Species: Capnocytophaga gingivalis, Prevotella melaninogenica and Streptococcus mitis, Peptostreptococcus stomatis*, Streptococcus salivarius*, Streptococcus gordonii*, Gemella haemolysans*, Gemella morbillorum*, Johnsonella ignava* and Streptococcus parasanguinis I*	Species: Granulicatella adiacens*
Esophageal cancer	Species: Tannerella forsythia, Porphyromonas gingivalis	Genera: Neisseria
		Species: Streptococcus pneumoniae

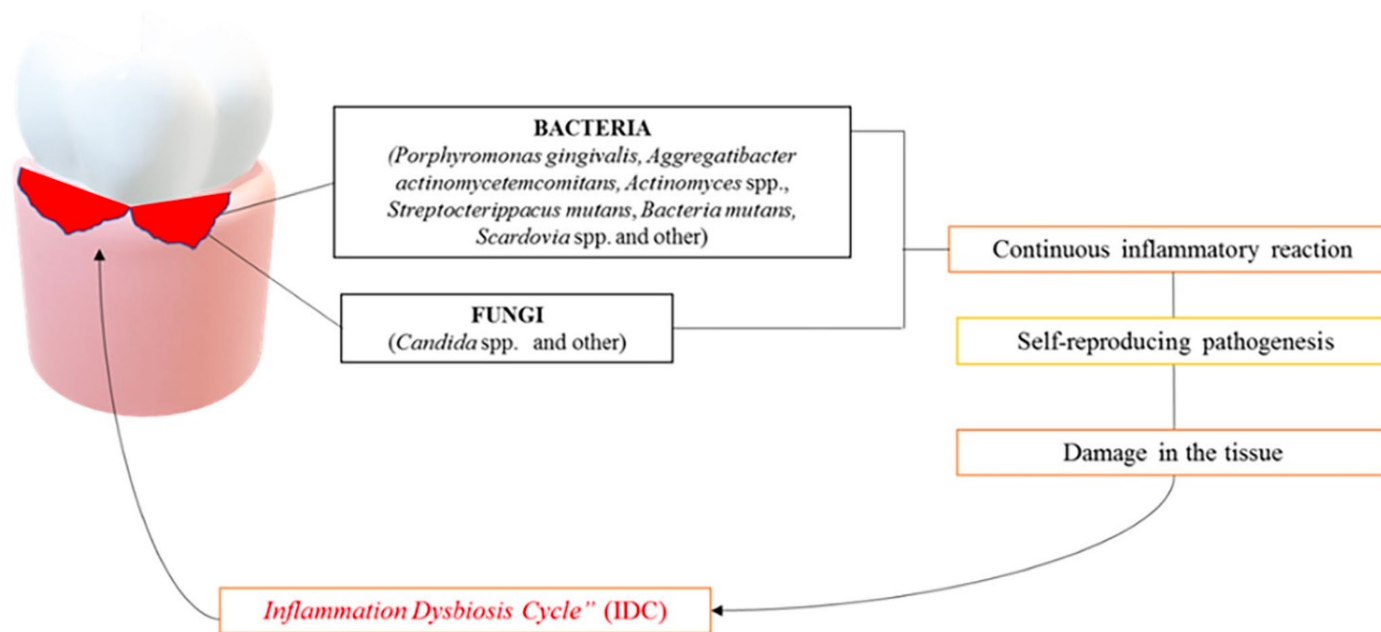
Esempi di studi metagenomici di associazioni tra il microbioma orale e le malattie sistemiche.



Disease	Associated Organisms	Inhibited Organisms
Colorectal cancer	Genera: Lactobacillus, Rothia Species: Fusobacterium nucleatum	
Pancreatic cancer	Genera: Leptotrichia (later in progression of disease) Species: Porphyromonas gingivalis and Aggregatibacter actinomycetemcomitans (at onset of disease)	Genera: Leptotrichia (at onset of disease) Species: Porphyromonas gingivalis and Aggregatibacter actinomycetemcomitans (later in progression of disease)
Cystic fibrosis	Species: Streptococcus oralis (depends on environmental conditions), S. mitis, S. gordonii and S. sanguinis	Species: Streptococcus oralis (depends on environmental conditions)
Cardiovascular disease	Species: Campylobacter rectus, Porphyromonas gingivalis, Porphyromonas endodontalis, Prevotella intermedia, Prevotella nigrescens, (oral commensals that were found on atherosclerotic plaques - not necessarily at high abundance in oral cavity)	
Rheumatoid arthritis	Genera: Veillonella, Atopobium, Prevotella, Leptotrichia Species: Rothia mucilaginosa, Rothia dentocariosa, Lactobacillus salivarius, Cryptobacterium curtum	Genera: Haemophilus, Neisseria Species: Porphyromonas gingivalis, Rothia aeria
Alzheimer's disease	Phyla: Spirochaetes Species: Porphyromonas gingivalis	
Diabetes	Genera: Aggregatibacter, Neisseria, Gemella, Eikenella, Selenomonas, Actinomyces, Capnocytophaga, Fusobacterium, Veillonella, Streptococcus	Genera: Porphyromonas, Filifactor, Eubacterium, Synergistetes, Tannerella, Treponema

Microbiota orale

- **Eubiosi:** interazioni tra i microrganismi e l'ospite portano a una coesistenza armoniosa.
- **Disbiosi:** fattori come **dieta**, **igiene orale scarsa**, **fumo** e alcuni **farmaci** possono causare disbiosi con potenziali implicazioni sulla salute orale e sistemica.



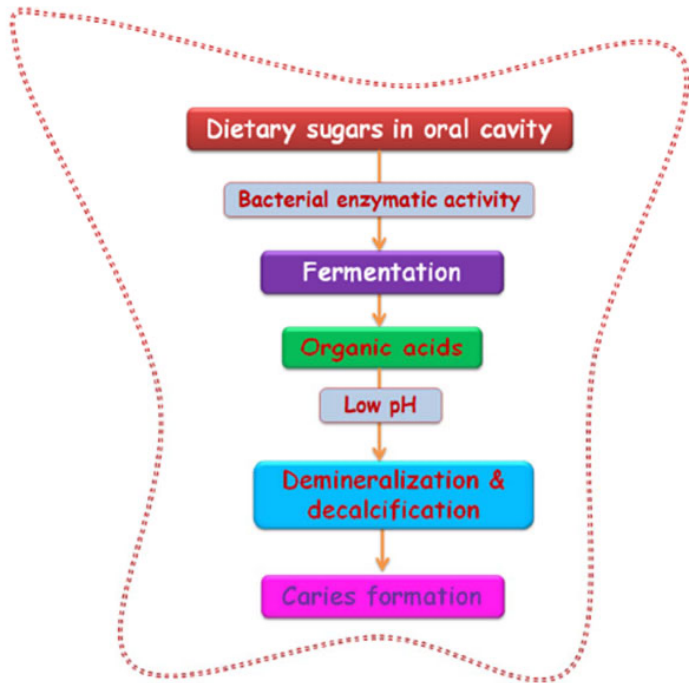
Microbiota orale & Baci

- Microbiota orale è influenzato da diversi fattori tra cui anche il comportamento sessuale
- Uno studio ha indagato gli effetti dei baci intimi sulla composizione del microbiota orale di 21 coppie
- Sono stati raccolti campioni di lingua e saliva da 21 coppie prima e dopo un bacio intimo
- È stata valutata la composizione del microbiota utilizzando il sequenziamento del gene 16S rRNA
- È stata anche quantificata la quantità di batteri scambiati durante il bacio usando batteri marker introdotti con uno yogurt probiotico
- I partner hanno microbioti linguali più simili rispetto a individui non correlati
- Somiglianza dei microbioti salivari è correlata alla frequenza di baci + tempo trascorso dall'ultimo bacio
- **Durante un bacio di 10 secondi vengono scambiati circa 80 milioni di batteri**



Hayez - Il bacio (1859)

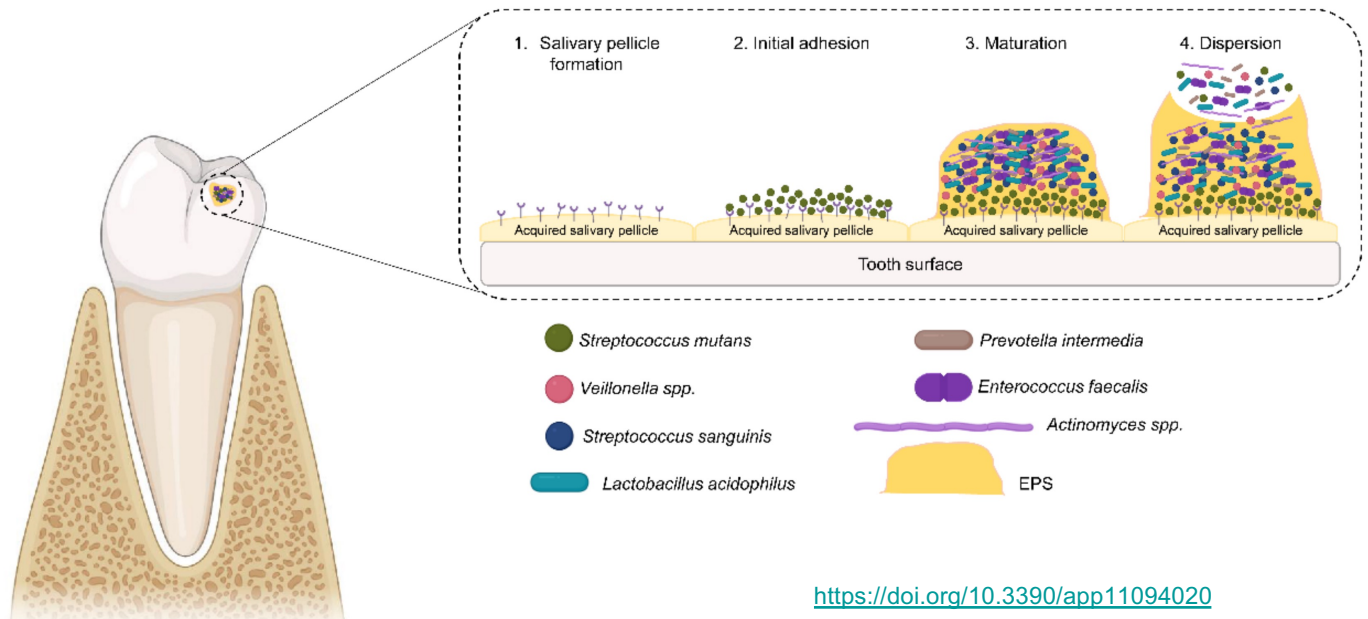
Malattie orali: carie



La fermentazione degli zuccheri alimentari tramite l'azione degli enzimi batterici aumenta il pool di acidi organici e un conseguente calo del pH => attiva la demineralizzazione => carie.

DOI: [10.2174/1874210601711010312](https://doi.org/10.2174/1874210601711010312)

Strep. mutans => carie smalto
 Lactobacilli => carie dentina
 Actinomyces => carie radici



<https://doi.org/10.3390/app11094020>

Ruolo del Microbiota orale nella eziopatogenesi delle carie

Fattori chiave

- Adesione batterica alla superficie dei denti
- Formazione di biofilm complessi
- Produzione di acidi organici da parte di batteri cariogeni
- Demineralizzazione dello smalto dentario
- Formazione di cavità cariose

Composizione del microbiota orale e carie

- Prevalenza di batteri cariogeni (es: Streptococcus mutans) aumenta il rischio di carie
- Microbiota ricco di batteri non cariogeni (es: batteri filamentosi) può avere un effetto protettivo

Fattori che influenzano il microbiota orale e la carie

- Scarsa igiene orale
- Dieta ricca di zuccheri semplici
- Fattori genetici
- Stile di vita (fumo, stress, condizioni mediche)

Ruolo del Microbiota orale nella eziopatogenesi della carie

Evoluzione del biofilm dentale

- Specie cariogene utilizzano i carboidrati per produrre Matrice Extracellulare Polisaccaridica (Extracellular Polymeric Substances) ed acidificare l'ambiente.
- Questo porta alla formazione del biofilm dentale maturo e alla lesione iniziale della carie

Azione delle specie cariogene nella formazione della carie

- *Actinomyces gerencseriae* è stato trovato predominante nelle "white spots" iniziali.
- Altri batteri associati alle lesioni cariose: Streptococchi, *Abiotrophia*, *Gemella*, *Selenomonas*, *Fusobacteria*, *Prevotella*, *Catonella* e *Kingella*.
- Studi dimostrano che la relazione diretta tra *S. mutans* e carie è troppo semplicistica.

Interazione Microbiota - Ospite

- Saliva, pellicola acquisita ed i tessuti dentali influenzano la colonizzazione batterica.
- Fattori genetici e ambientali del paziente determinano la composizione del microbiota.

Meccanismo di Azione

- Batteri cariogeni fermentano carboidrati, producendo acidi organici.
- Gli acidi demineralizzano lo smalto dentale, portando alla formazione di cavità.

Predisposizione

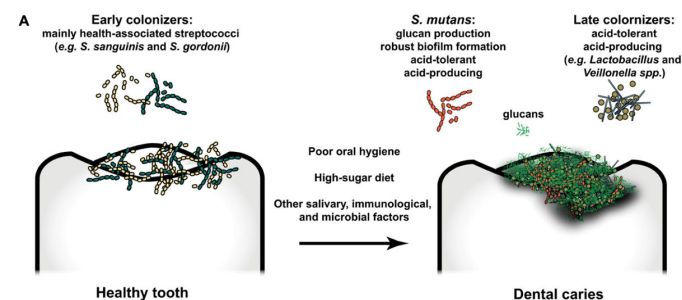
- La composizione chimico-strutturale dello smalto e della dentina influenza la resistenza alla carie.
- La qualità della saliva e la presenza di fluoro sono cruciali.

Ruolo della Saliva

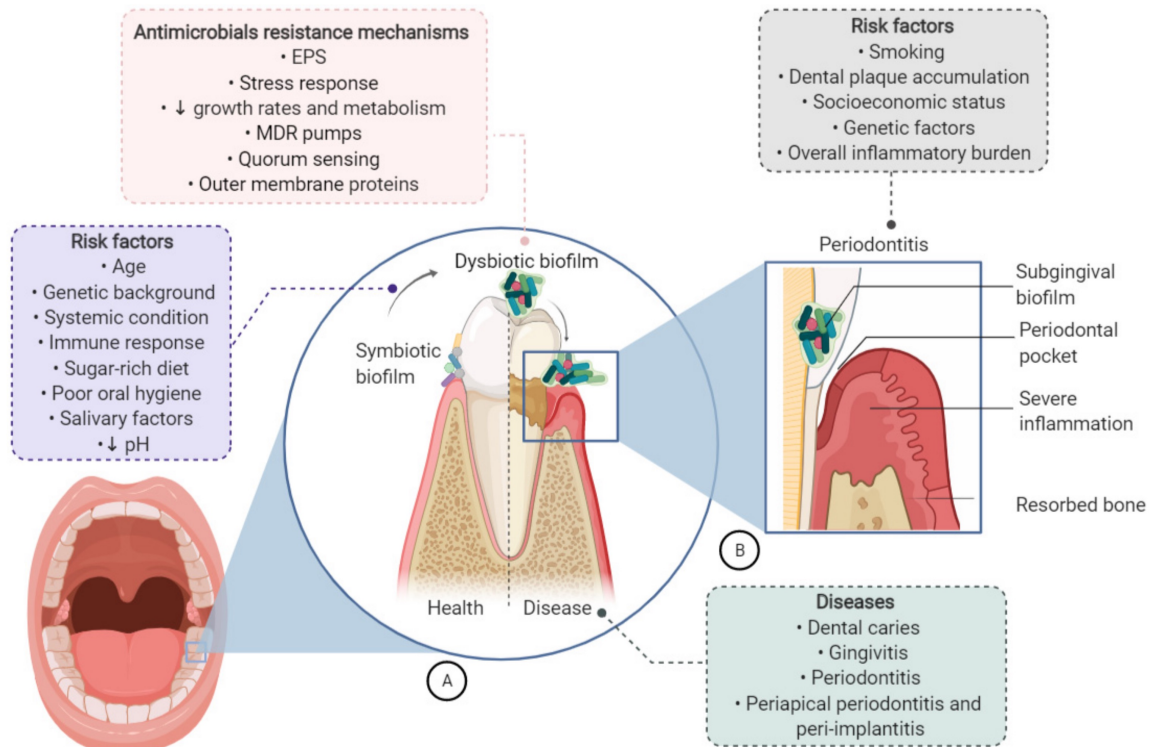
- Saliva ha proprietà tampone che neutralizzano gli acidi.
- Contiene enzimi e proteine antibatteriche che inibiscono la crescita microbica.

Pellicola Acquisita

- Strato sottile di proteine e glicoproteine che si forma sui denti.
- Favorisce l'adesione dei batteri cariogeni, ma anche la loro rimozione durante la pulizia.



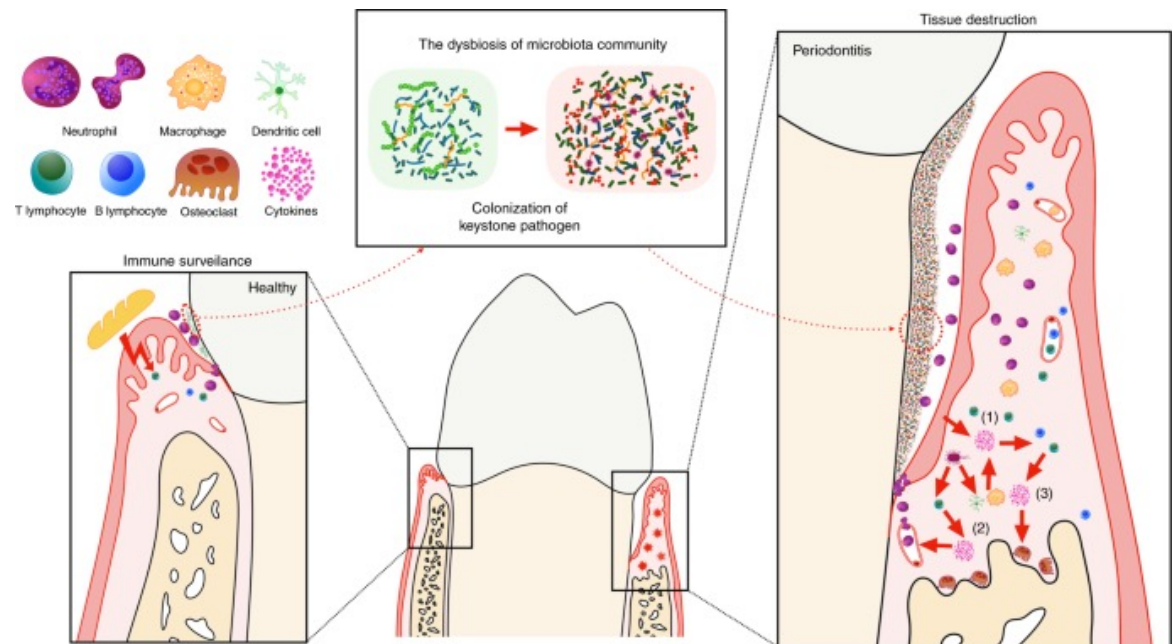
Parodontite



- **Malattia infiammatoria cronica multifattoriale** che colpisce i tessuti che circondano e supportano i denti (parodonto).
- Caratterizzata da una **disbiosi del microbiota orale** con predominanza di batteri Gram-negativi
- Scatena una **risposta infiammatoria** che porta alla **perdita dei tessuti molli e duri del parodonto**.
- La progressiva distruzione del parodonto può causare **mobilità dentaria e, nei casi più gravi, la perdita dei denti**.

Parodontite: ruolo del Microbiota

- Disbiosi del microbiota orale è considerata un **fattore chiave** nello sviluppo e nella progressione della parodontite.
 - Batteri patogeni (**Porphyromonas gingivalis**) invadono il tessuto parodontale e attivano la risposta immunitaria.
 - Rilasciano endotossine (**LPS**) che amplificano l'infiammazione e inducono la morte delle cellule.
 - Risposta infiammatoria cronica porta alla distruzione del tessuto connettivo e dell'osso alveolare, con conseguente perdita di supporto per i denti.
-
- Patogeni orali (*P. gingivalis*) potrebbero essere coinvolti nello sviluppo di **obesità e malattie metaboliche**.
-
- Microrganismi + LPS potrebbero entrare nel circolo sanguigno e raggiungere organi come fegato, polmoni, tessuto adiposo e muscoli scheletrici.
-
- L'infiammazione sistemica indotta da questi batteri potrebbe peggiorare le alterazioni metaboliche associate a obesità e insulino-resistenza.



Malattie orali: Microbiota nella parodontite

Il ruolo dei batteri nella malattia parodontale

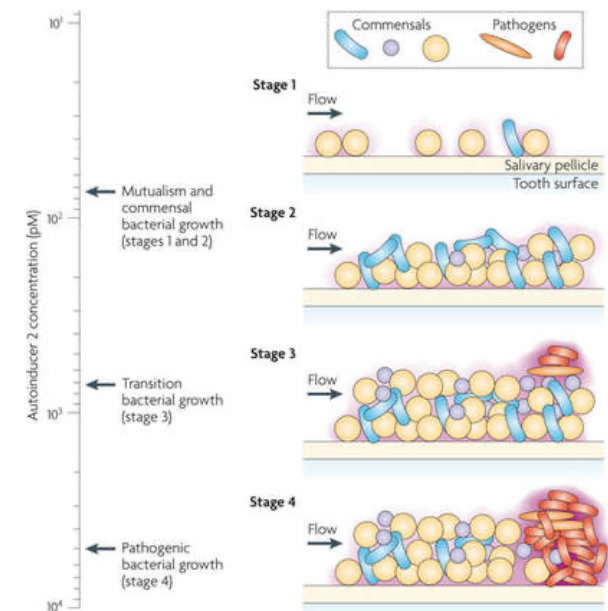
- La presenza di agenti patogeni è necessaria ma non sufficiente per la malattia.
- Diverse specie batteriche causano malattie in diverse parti del corpo.

Patogeni specifici del parodonto

- Principali patogeni: *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *B. forsythus*, tra gli altri.

RUOLO PRIMARIO DEI BATTERI

- ❖ **Prove della distruzione causata dai batteri**
 - Gingivite Ulcero-Necrotizzante Acuta (GUNA) e parodontite necrotica dimostrano l'efficacia degli antibiotici.
 - Gravità della malattia è correlata alla quantità di placca batterica.
- ❖ **Efficacia degli antibiotici:** Antibiotici efficaci nel trattamento di varie forme di parodontite, incluse forme giovanili e adulte.
- ❖ **Risposta immunitaria e fattori tossici:** batteri provocano risposte immunitarie elevate e producono tossine ed enzimi che distruggono i tessuti.
- ❖ **Possibilità di trasmissione:** Studi su animali indicano la trasmissibilità della malattia parodontale.



BATTERI ASSOCIATI ALLA MALATTIA PARODONTALE

Principali patogeni parodontali

- **Actinobacillus actinomycetemcomitans:** elevata risposta anticorpale e produzione di leucotossine.
- **Porphyromonas gingivalis:** comune nelle forme distruttive, invade le cellule epiteliali.
- **Bacteroides forsythus:** presente nei siti con malattia distruttiva, fattore di rischio per la progressione della malattia.

Altri patogeni rilevanti

- **Prevotella intermedia/nigrescens:** associati a GUNA e altre forme di parodontite.
- **Fusobacterium nucleatum e S. intermedius:** comuni nei campioni di placca e nei pazienti con malattia refrattaria.
- **Spirochete:** implicate nella GUNA, penetrano la barriera tissutale.

Malattie orali: risposta immunitaria nella parodontite

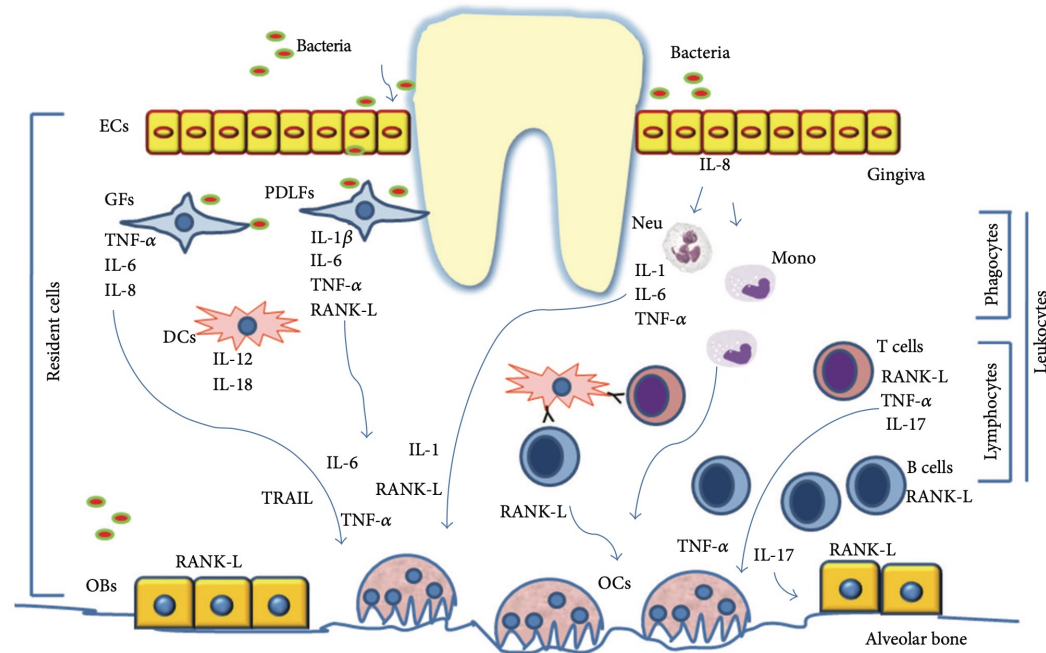


FIGURE 1: The network of cytokines, released by resident and migrating cells (lymphocytes and phagocytes), involved in periodontal bone resorption. Resident cells including epithelial cells (ECs), gingival fibroblast (GFs), periodontal ligament fibroblasts (PDLFs), osteoblast, and dendritic cells mediate the Innate Immunity. They respond to the bacterial challenge (via TLRs) by producing proinflammatory cytokines and chemokines. ECs produce IL-8, a neutrophil chemoattractant, which recruits neutrophils (neu) and increases monocyte (mono) adhesion. Neu in turn produces IL-1, IL-6, and TNF- α , while Mono can differentiate into osteoclasts (OCs). DCs produce IL-12 and IL-18 but also act as antigen-presenting cells for B and T Cells. GFs produce IL-8, TNF- α , and IL-6. PDLFs produce IL-1 β , IL-6, TNF- α , and RANKL. Microorganisms can go deeper in the periodontal tissue and reach the surface of alveolar bone, promoting the expression of the proosteoclastogenic cytokine RANKL by osteoblasts (OBs). These inflammatory cytokines are directly (as RANK-L and TNF- α) or indirectly involved in osteoclastogenesis and are responsible for the alveolar bone loss. After this initial response (lasting approximately 21 days), activation of T and B cells by antigen-presenting cells initiates the adaptive immunity. As a result, tissues affected by periodontitis become colonized with both lymphocyte subtypes, but with a larger proportion of B cells than T cells. The majority of B cells in periodontal lesions are RANKL+. T cells produce the proosteoclastogenic cytokines RANKL and TNF- α , and IL-17 which exerts its osteoclastogenic activity by enhancing RANKL expression on osteoblasts. Furthermore a new role for TRAIL, produced in periodontitis, is emerging in promoting osteoclastogenesis and favoring OBs apoptosis.

Risposta immunitaria nella parodontite

Risposta Immunitaria Innata

- **Cellule epiteliali:** rilasciano IL-8, che attrae neutrofili e monociti nello spazio parodontale.
- **Neutrofili:** si attivano e producono citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6, TNF- α), che causano la distruzione del tessuto parodontale e il riassorbimento osseo.
- **Monociti:** possono differenziarsi in osteoclasti, cellule che distruggono l'osso alveolare, sotto l'influenza delle citochine infiammatorie.
- **Cellule dendritiche:** agiscono come cellule presentanti l'antigene (APC), catturando i microrganismi e presentandoli alle cellule T. Inoltre, producono IL-12 e IL-18, che stimolano la produzione di interferone- γ (IFN- γ) da parte dei linfociti T.
- **Fibroblasti:** fibroblasti gengivali e dei legamenti parodontali rilasciano citochine (TNF- α , IL-6, IL-18), proteine infiammatorie (MIP-1 α) e fattori di regolazione (SDF-1) in risposta ai microrganismi. Queste molecole attivano l'infiammazione e influenzano il metabolismo osseo.
- **PDLFs (Periodontal Ligament Fibroblasts):** producono metalloproteinasi della matrice (MMPs), laminine e altre molecole che contribuiscono all'infiammazione parodontale e alla perdita ossea, indotta da citochine come IL-6, IL-1 β , TNF- α e RANKL.

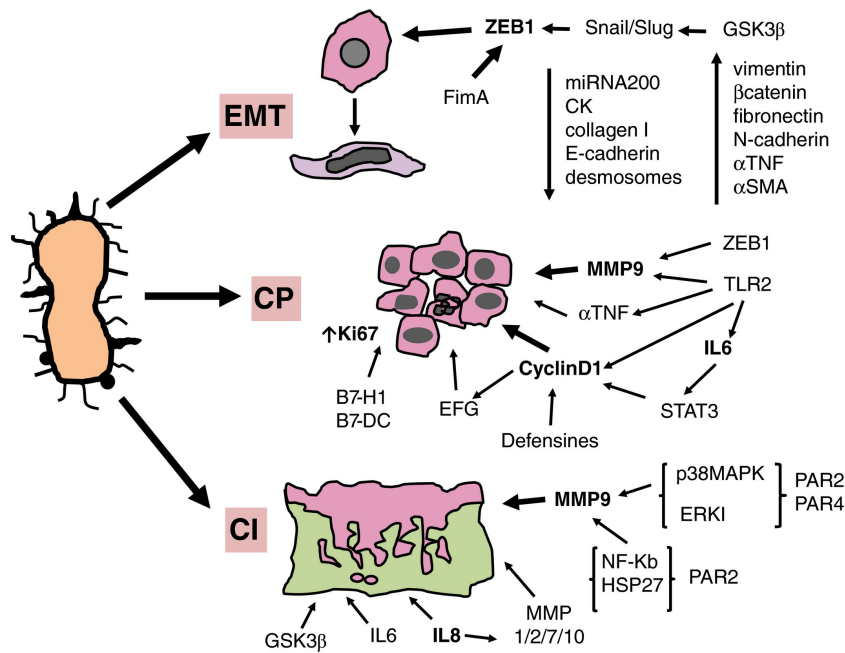
Risposta Immunitaria Specifica

- **Cellule dendritiche:** presentano l'antigene ai linfociti T e B, attivando la risposta immunitaria specifica.
- **Linfociti Th17 + L. B:** producono molecole che amplificano l'infiammazione e contribuiscono alla distruzione del tessuto parodontale.

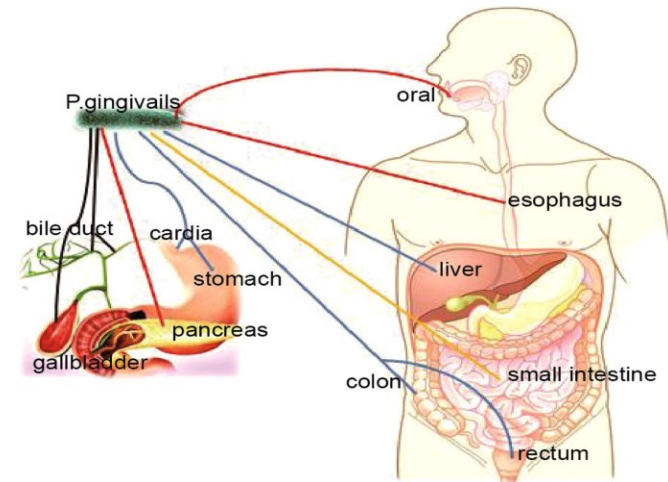
Malattie non orali: Cancro gastrointestinale

- ❖ Cancro all'esofago è l'ottavo tumore più frequente e la sesta causa di morte per cancro in tutto il mondo
- ❖ Batteri orali potrebbero aumentare il rischio di cancro all'esofago.
- ❖ **Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis)** è stato rilevato nel 61% dei tessuti cancerosi, nel 12% dei tessuti adiacenti e nello 0% della mucosa esofagea normale.
- ❖ L'infezione è stata osservata in associazione con la progressione del cancro esofageo e potrebbe essere un importante biomarcatore per questa malattia.

- ❖ P. gingivalis e carcinoma orale a cellule squamose (OSCC)
- ❖ P. gingivalis e cancro esofageo (EC)
- ❖ P. gingivalis e cancro gastrico (GC)
- ❖ P. gingivalis e carcinoma epatocellulare (HCC)
- ❖ P. gingivalis e cancro coloretale (CRC)
- ❖ P. gingivalis e cancro del pancreas (PC)



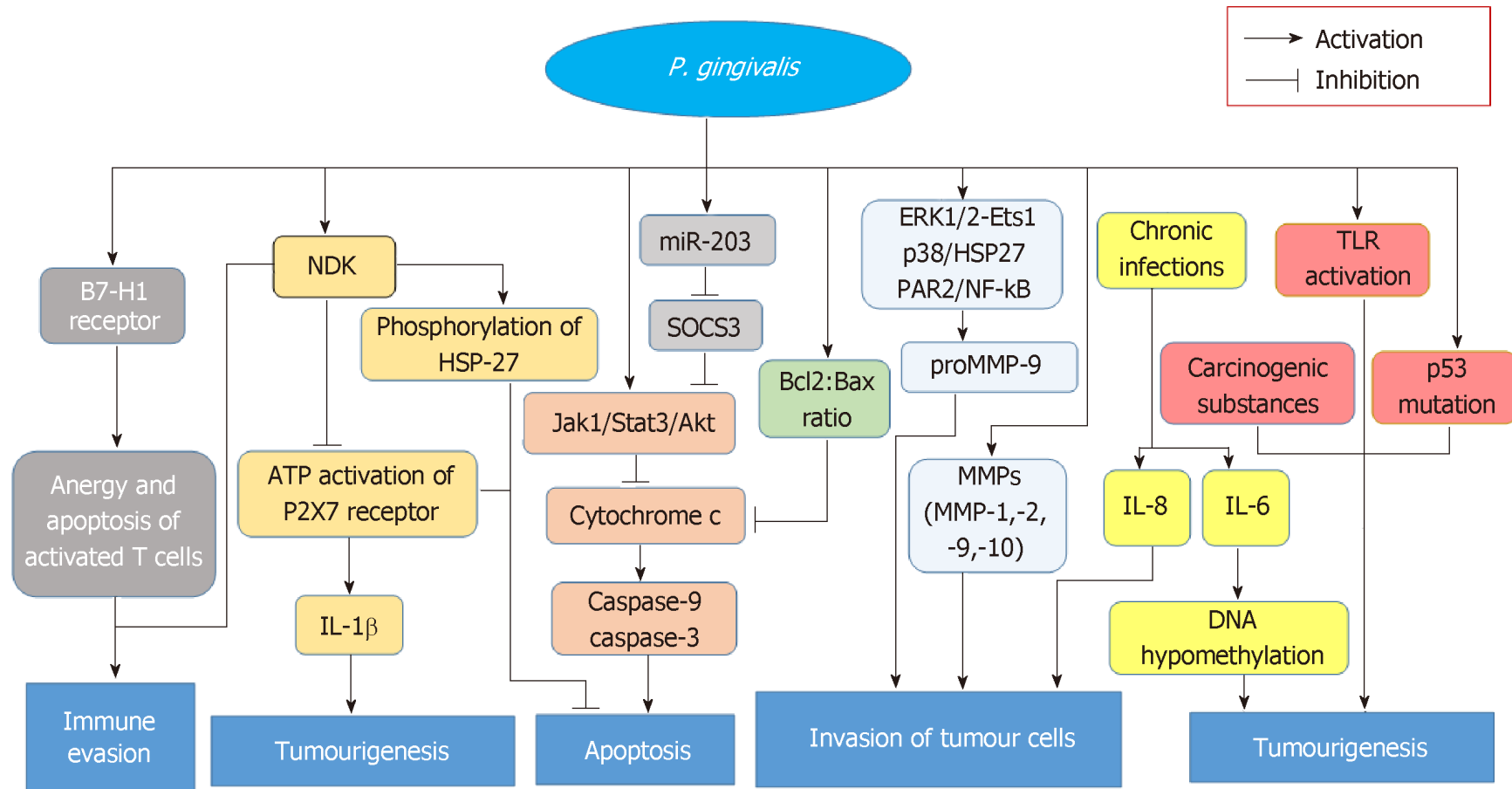
<https://doi.org/10.1111/jre.12691>



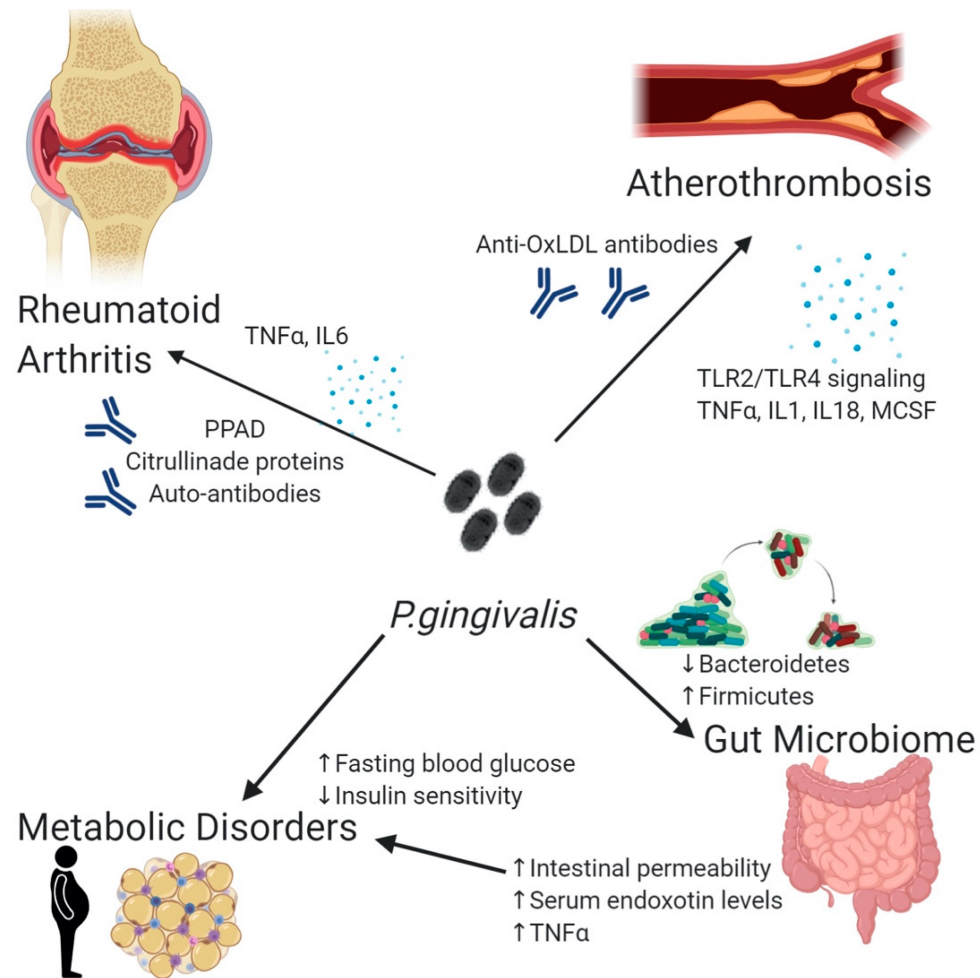
<https://doi.org/10.1186/s13027-019-0239-4>

Colorectal cancer \Leftrightarrow **Fusobacteria**
Aggregatibacter actinomycetemcomitans (A. actinomycetemcomitans)
 \Leftrightarrow
high risk of pancreatic cancer

Porphyromonas gingivalis and digestive system cancers



Malattie non-orali



ATEROSCLEROSI

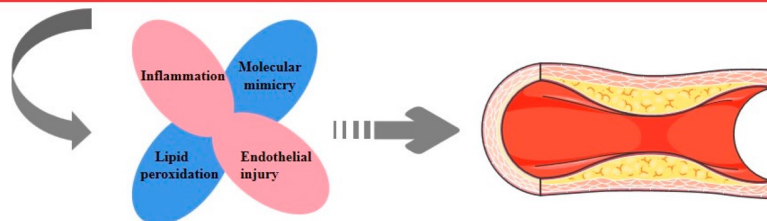
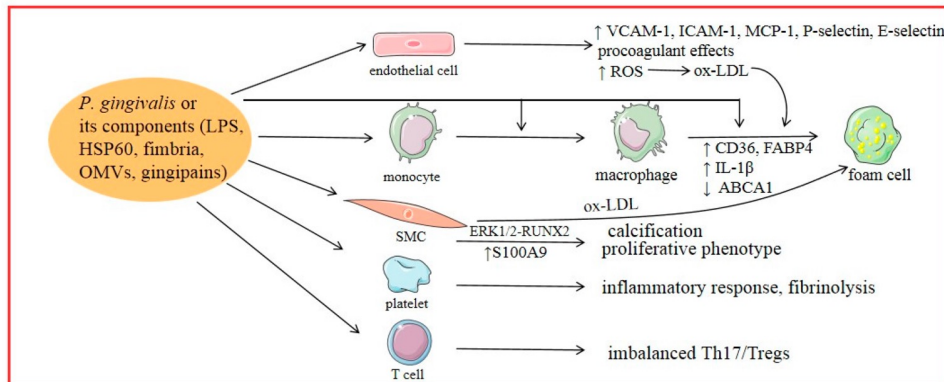
Disbiosi orale: predominanza di batteri patogeni come *Porphyromonas gingivalis*, è associata ad un aumentato rischio di aterosclerosi.

Inflammation locale e sistemica: batteri orali patogeni possono indurre una risposta infiammatoria locale a livello gengivale e la produzione di LPS, che entra nel circolo sanguigno e favorire l'infiammazione sistemica tipica dell'aterosclerosi.

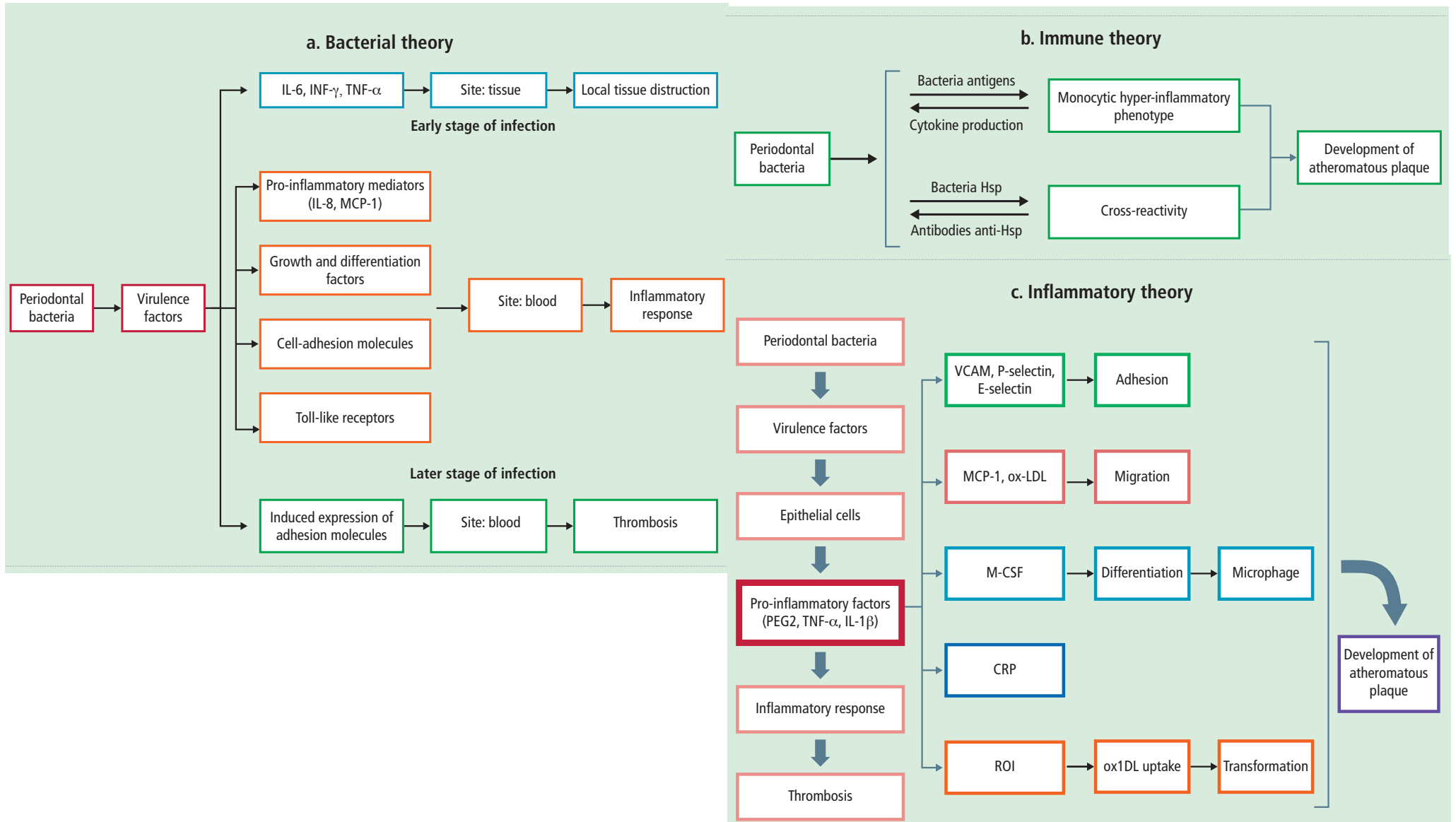
Danno endoteliale: LPS ed altri prodotti batterici possono danneggiare le cellule endoteliali, favorendo la formazione della placca ateromatosa.

Aggregazione piastrinica e trombosi: batteri orali e i loro prodotti possono attivare la coagulazione del sangue e aumentare il rischio di trombosi, complicanza grave dell'aterosclerosi.

Modulazione della risposta immunitaria: microbiota orale può influenzare la produzione di citochine e altri mediatori infiammatori, contribuendo all'infiammazione cronica vascolare caratteristica dell'aterosclerosi.



Atherosclerosi



Microbiota orale & Artrite reumatoide

- **Disbiosi orale:** aumento di batteri patogeni come *Porphyromonas gingivalis*, potrebbe essere associata ad un aumentato rischio di AR.
- **Infiemmazione locale e sistemica:** batteri orali patogeni possono indurre una risposta infiammatoria locale a livello gengivale e la produzione di endotossine, che possono entrare nel circolo sanguigno e favorire l'infiammazione sistemica tipica dell'AR.
- **Attivazione del sistema immunitario:** batteri orali e i loro prodotti possono attivare il sistema immunitario, portando alla produzione di autoanticorpi che attaccano le articolazioni sane (fenomeno autoimmune).
- **Modulazione della risposta infiammatoria:** microbiota orale può influenzare la produzione di citochine e altri mediatori infiammatori, contribuendo all'infiammazione cronica articolare caratteristica dell'AR.

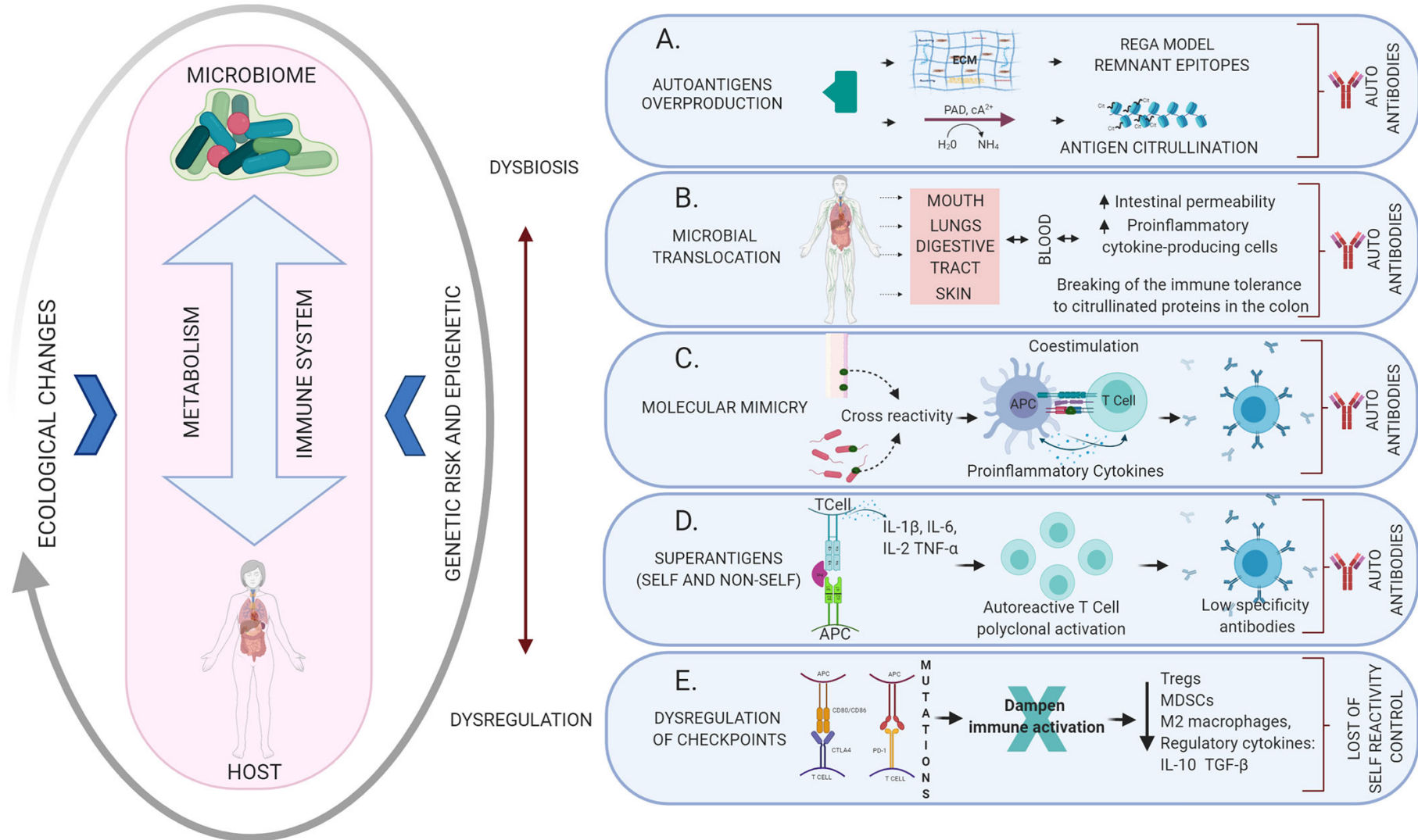
Meccanismi ipotizzati

- **Mimetismo molecolare:** alcune proteine batteriche presenti nel microbiota orale potrebbero somigliare a proteine presenti nelle articolazioni, inducendo il sistema immunitario ad attaccare le cellule sane (fenomeno di cross-reattività).
- **Traslocazione batterica:** batteri orali o i loro componenti potrebbero migrare dalle mucose gengivali alle articolazioni, scatenando una risposta infiammatoria locale.
- **Enzimi batterici:** *Porphyromonas gingivalis* possiede enzimi (PrtA e gingipaine) con capacità citrullinica. Questi enzimi potrebbero modificare le proteine autologhe (del proprio organismo) favorendo la loro presentazione alle cellule immunitarie e l'attivazione della risposta autoimmune.

Microbiota & Patologie autoimmuni

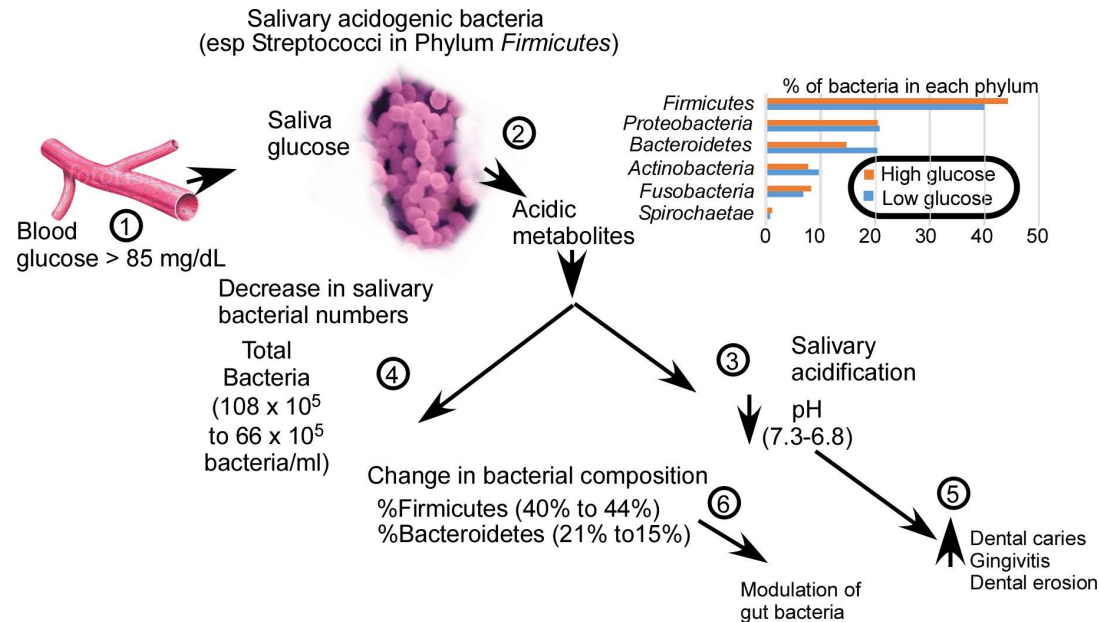
HOST - MICROBIOME INTERACTIONS

AUTOIMMUNITY MECHANISMS



Influenza del Diabete sul Microbioma Orale

- **Malattie metaboliche (diabete):** possono alterare la composizione del microbiota orale, favorendo la proliferazione di batteri patogeni e aumentando il rischio di **carie e malattie gengivali**.
- **Livelli di glucosio nella saliva:** buon indicatore della **glicemia**.
 - **Glucosio salivare < 1 mg/dl:** glicemia "normale" (<100 mg/dl)
 - **Glucosio salivare > 1 mg/dl:** "iperglicemia" (>100 mg/dl)



Influenza del Diabete sul Microbioma Orale

Meccanismi

Iperglicemia salivare

- Favorisce la crescita di batteri patogeni nel cavo orale.
- Altera la composizione del microbiota orale, con una riduzione di batteri benefici.
- Diminuisce la capacità del sistema immunitario di contrastare le infezioni orali.

Diabete

- Riduce il flusso sanguigno alle gengive, ostacolando l'apporto di nutrienti e ossigeno.
- Compromette la risposta immunitaria alle infezioni.
- Aumenta la produzione di radicali liberi, che danneggiano i tessuti gengivali.

Conseguenze

Aumento del rischio di carie

- Batteri patogeni metabolizzano gli zuccheri producendo acidi, che erodono lo smalto dei denti.
- Iperglicemia favorisce la formazione della placca batterica.

Maggiore incidenza di gengiviti e parodontite

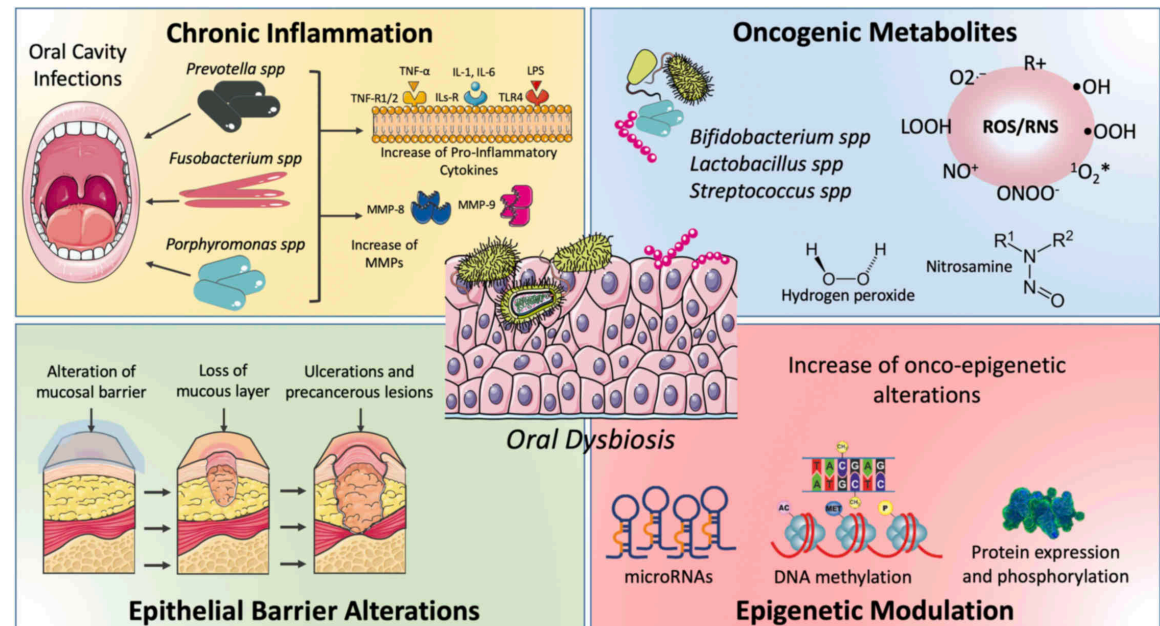
- Infiammazione gengivale è più frequente e severa in persone con diabete.
- Parodontite, infezione grave dei tessuti che supportano i denti, è più comune e può portare alla perdita dei denti.

Microbioma Orale & Cancro

Presence of bacteria and virus	Cancer Type	Bacterial products/ Viral Proteins	Expression of stemness gene marker/ Stem cell marker	Reference
Human papilloma virus (HPV)	Oral Squamous cell Carcinoma	E6	CD44, HIF-2 α , NANOG, SOX 2, OCT 4	(89)
Hepatitis B virus	Colorectal cancer	X antigen	OCT-4, NANOG, β catenin, KLF 4, and EpCAM	(92)
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Oral Squamous cell Carcinoma	Lipopolysaccharide	CD44, CD 133	(93)
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Colorectal cancer,	FAD A	NANOG, OCT 4, SOX 2	(94)
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Oral Squamous cell Carcinoma	FAD A, FAP 2	NANOG, OCT 4, SOX 2	(95)
<i>Bacteroides fragilis</i>	Colorectal cancer	Lipopolysaccharide	SOX 2, NANOG	(96)
<i>Treponema denticola</i>	Oral squamous cell carcinom	Lipooligosaccharide (LOS)	Integrin α V	(97)

Bacteria and Viruses are associated with different cancer and these microorganisms induces expression of varied stemness gene marker.

Front. Immunol. Volume 14 - 2023 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1198269>



<https://doi.org/10.3892/ol.2020.11441>

Microbiota orale & Carcinoma Squamoso Cellulare Orale (OSCC)

Iniziazione

- **Disbiosi e infiammazione:** disbiosi orale è un fattore importante nell'inizio dell'OSCC. La parodontite può portare a disbiosi, aumentando il rischio di leucoplachia orale (OLK), potenziale lesione precancerosa. L'infiammazione cronica indotta da disbiosi crea un ambiente favorevole alla crescita di batteri proteolitici gram-negativi.
- **Oncometaboliti:** alcuni batteri nelle lesioni di OLK possono produrre sostanze che favoriscono il cancro (oncometaboliti), come **acetaldeide**, che danneggia il DNA nelle cellule della bocca.

Progressione / metastasi

- **Fattori di virulenza:** *Porphyromonas gingivalis* & *Fusobacterium nucleatum* possono produrre sostanze che favoriscono la crescita del tumore (fattori di virulenza). Attivano l'asse di segnalazione IL6-STAT-3, che promuove l'infiammazione cronica
- **Interazione ospite-patogeno:** interazione tra specifici batteri e cellule dell'OSCC può portare alla produzione di molecole infiammatorie che favoriscono l'invasività del tumore.

Induzione della Staminalità

- Microbi orali possono indurre staminalità nelle cellule cancerose attraverso la modulazione dell'ambiente tumorale.
- Questo processo implica l'interazione tra microbiota e cellule staminali tumorali (CSCs), che può portare all'aumento della capacità di auto-rinnovamento e della migrazione delle cellule tumorali.
- Fattori di trascrizione (**OCT4, NANOG e SOX2**) giocano un ruolo cruciale nel **mantenimento della staminalità sia nelle cellule staminali normali che in quelle cancerose.**

