

## Correlazione tra microbiota orale e polmonare

**Beatrice Polito, Diego Peroni**

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Pediatria, Università di Pisa

**Corrispondenza:** Diego Peroni **e-mail:** diego.peroni@unipi.it

Il microbiota orale è un costituente importante del microbiota umano, secondo solo al microbiota intestinale in termini di vastità. Infatti, sebbene si tratti di un microbiota periferico, in una zona apparentemente di passaggio, conta almeno 700 specie batteriche, oltre a funghi e virus. Un ulteriore elemento di complessità è dato dalla conformazione della cavità orale, che appare caratterizzata da un insieme di nicchie ecologiche (denti, palato, tonsille, saliva...) diverse tra loro, con habitat microbiologici molto differenti che si ampliano e variano molto in corso di patologia (Priya N.D., *et al. J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2019; 23: 122-128).

Nei primi 3 mesi post partum ha inizio il processo di colonizzazione precoce orale che vede coinvolti batteri del genere *Streptococcus* (i.e. *Streptococcus salivarius*, specie streptococcica molto rappresentata nel latte materno), *Fusobacterium* e *Staphylococcus*. Dal primo anno di vita la cavità orale risulta colonizzata principalmente da aerobi, potendo includere i generi *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Actinomyces*, *Neisseria* e *Veillonella*. Con l'eruzione della dentatura decidua si assiste ad un profondo rinnovamento della popolazione batterica in cui predominano lo *Streptococcus mutans* seguito dalla *Veillonella* che rappresentano la componente stabile, lo zoccolo duro o core, arricchito da una componente variabile. Dopo l'eruzione di tutti i denti si creano altre superfici per la colonizzazione; in particolare lo sviluppo delle fessure gengivali favorisce la colonizzazione dei microbi parodontali, mentre a livello di diversi siti del dente, come le superfici lisce e le fessure, si verifica l'accumulo della placca con l'insediamento di diverse colonie microbiche, ottenendo un'elevata diversità di specie batteriche (Priya N.D., *et al. J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2019; 23: 122-128).

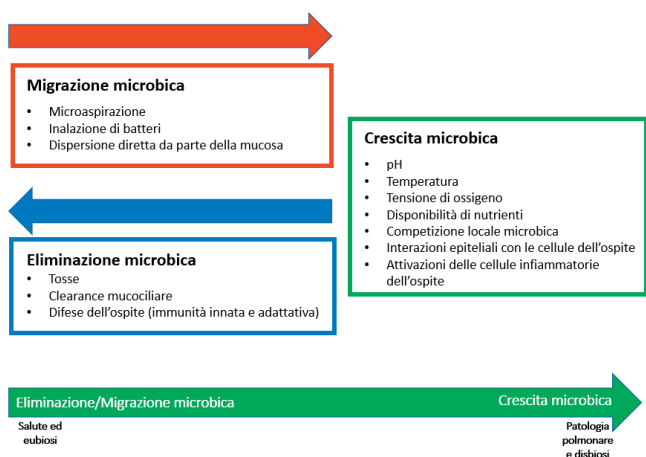
Essendo il cavo orale una zona di transizione, interposta tra le vie aeree e l'esterno, uno stato di eubiosi in questo distretto risulta di particolare interesse medico-scientifico per la prevenzione e la gestione terapeutica delle infezioni a livello di rinofaringe e tonsille a livello locale (i.e. carie, parodontiti, alitosi) e polmonare.

Per quanto concerne il microbiota polmonare, studi eseguiti a partire dal 2009/2010 mediante *next generation sequencing* hanno dimostrato che risulta essere costituito da batteri (in particolare *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* seguiti da *Veillonella*, *Prevotella*, *Fusobacteria* e *Streptococcus*, con la presenza di piccole quantità di potenziali patogeni come l'*Haemophilus*), virus e funghi (*Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium* e *Eurotium*); la sua formazione avviene entro i primi mesi di vita post-natale, modificandosi con l'età e la funzionalità respiratoria. Alcuni studi ne hanno inoltre analizzato le caratteristiche in condizioni di benessere, nonché le alterazioni in corso di patologia (Pelosi U., *et al. RIAP* 2019; 2-12). I fattori che ne influenzano la composizione sono rappresentati dalle caratteristiche anatomiche del polmone, dal tipo di alimentazione (allattamento al seno o con latte in formula), dall'utilizzo di antibiotici nelle prime settimane di vita, dai fattori ambientali (vivere in fattorie, numero di fratelli, presenza di animali domestici, esposizione al fumo di sigaretta). Inoltre, l'equilibrio tra le varie specie microbiche, che risulta alterato in corso di malattia, è condizionato da molteplici fattori, riassumibili in migrazione, eliminazione e proliferazione batterica (Figura 1) (Yagi K, *et al. Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 10872).

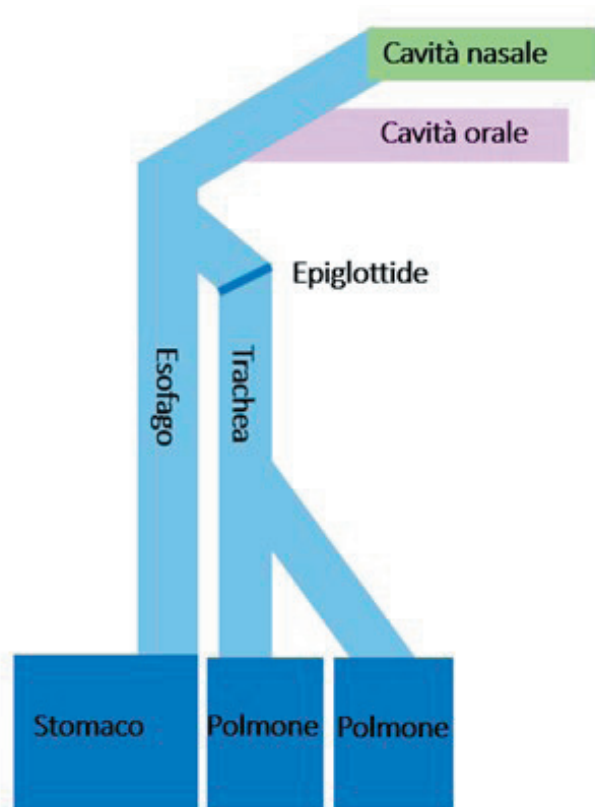
Uno dei fattori che sembra maggiormente influenzare la composizione del microbiota polmonare è rappresentato proprio dal microbiota orale, soprattutto mediante il fenomeno della "microaspirazione": tale meccanismo consentirebbe non solo ai commensali (non patogeni) ma anche ai batteri patogeni e ai virus di essere veicolati dalla cavità orale alle basse vie respiratorie, grazie allo stretto rapporto di continuità tra queste, potendo dare l'avvio ad infezioni polmonari (Figura 2) (Yagi K., *et al. Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 10872).

Se è vero quindi che il microbiota polmonare è direttamente influenzato dal consorzio microbico orale è intuibile come un microbiota orale ottimale possa avere un ruolo nella protezione e nel mantenimento dell'eubiosi delle basse vie respiratorie. Uno studio condotto analizzando le regioni ipervariabili del 16S rRNA tramite PCR quantitativa su campioni di saliva in pazienti con fibrosi cistica ha permesso di affermare che la presenza di *Pseudomonas aeruginosa* a livello del cavo orale rappresenta un fattore di rischio per la riesacerbazione della patologia, mentre quella dello Streptococco (*Streptococcus salivarius* e *Streptococcus parasanguis* - specie tipicamente associate alla cavità orale- e le specie del gruppo *Streptococcus milleri*) si associa alla stabilizzazione della patologia, a un aumento della diversità dell'ambiente polmonare e ad una minore ricorrenza di infezioni da *Pseudomonas* (Filkins L.M., *et al. J. Bacteriol.* 2012; 194: 4709-17).

Dal momento che l'insorgenza, la progressione e la ricorrenza delle infezioni delle vie respiratorie sono accompagnate da alterazioni della composizione, dell'equilibrio e del metabolismo del microbiota orale, data anche la significativa interazione e influenza di quest'ultimo sul microbiota polmonare, sono auspicabili ul-



**Fig. 1:** In caso di benessere e di eubiosi si viene a creare una condizione di equilibrio in cui prevalgono i meccanismi di migrazione ed eliminazione microbica; viceversa, in corso di patologia respiratoria si verificano le condizioni che favoriscono la proliferazione microbica.



**Fig. 2:** Rappresentazione schematica dei rapporti di contiguità tra cavità nasale, orale e vie aeree inferiori; tali rapporti contribuiscono a spiegare l'influenza che il microbiota delle vie aeree superiori (in particolare della cavità orale) esercita su quello polmonare. Tale osservazione getta le basi biologiche per un potenziale approccio terapeutico volto a ripristinare un quadro di eubiosi a livello delle vie aeree inferiori andando ad agire sul microbiota orale.

teriori indagini sulla composizione della popolazione microbiologica del cavo orale e dei fattori che la condizionano. Negli ultimi anni è stato inoltre approfondito lo studio e l'impiego di agenti probiotici ad effetto locale per valutarne l'azione in termini di prevenzione e trattamento delle infezioni respiratorie, attraverso la preservazione e la restaurazione della composizione della nicchia biologica. Gli agenti microbici esterni, se patogeni, e gli interventi farmacologici, seppur mirati, possono stravolgere l'equilibrio microbiologico della flora saprofitica e determinare uno stato di disbiosi e resistenza ai farmaci. I nuovi approcci terapeutici e di prevenzione hanno l'obiettivo di ripristinare la microecologia senza necessariamente eliminare tutti i batteri, soprattutto i saprofiti. I meccanismi alla base della loro efficacia ed il loro razionale d'uso sono rappresentati dalla competizione per i siti di adesione, dall'antagonismo contro la crescita, dalla formazione di biofilm e dalla riduzione dell'espressione della virulenza dei patogeni e dalla regolazione della risposta immunitaria dell'ospite. L'azione di ceppi non ottenuti da derivazione intestinale e non necessariamente colonizzanti l'intestino, può offrire per l'ospite un'azione vantaggiosa di "interferenza batterica" a livello d'organo, risultato di un'azione di competizione recettoriale e/o battericida, contro microorganismi colonizzanti lo stesso tessuto.

Un esempio ben caratterizzato in letteratura è fornito dal genere *Streptococcus salivarius*, i cui ceppi sono saprofiti costituenti il microbiota del cavo orale nonché i membri dominanti dalla nascita.

Il ceppo *Streptococcus salivarius K12* (BLIS K12) esprime dei geni che codificano per batteriocine (Salivaricina A2 e Salivaricina B) che risultano innocue per l'uomo ma letali per altri patogeni, attraverso la penetrazione della membrana. Tale caratteristica ha permesso di considerarlo utile nella prevenzione delle infezioni ricorrenti delle vie respiratorie, non solo da streptococchi patogeni (i.e. *Streptococcus pyogenes* e *pneumoniae*), ma anche da altri microorganismi (i.e. *Moraxella catarrhalis* e *Haemophilus influenzae*). Oltre a fornire una protezione, in termini di prevenzione, in bambini e adulti noti per aver già presentato infezioni streptococciche ricorrenti, in uno studio randomizzato, lo *Streptococcus salivarius K12* è risultato efficace anche in bambini di 3 anni senza storia recente di tali infezioni; in particolare è stata osservata una significativa riduzione degli episodi di faringite streptococcica e di otite media, ma non di quelli di scarlattina. (Di Pierro F., et al. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20(21):4601-4606).

Alla luce di questi risultati è possibile quindi concludere che la colonizzazione d'organo, facendo in particolare riferimento al cavo orale, con agenti commensali e non patogeni, in grado di produrre sostanze particolari come le batteriocine, ad azione naturale antibiotica, potrebbe rappresentare una vera misura di profilassi per evitare che la malattia infettiva si manifesti e soprattutto si ripresenti periodicamente.