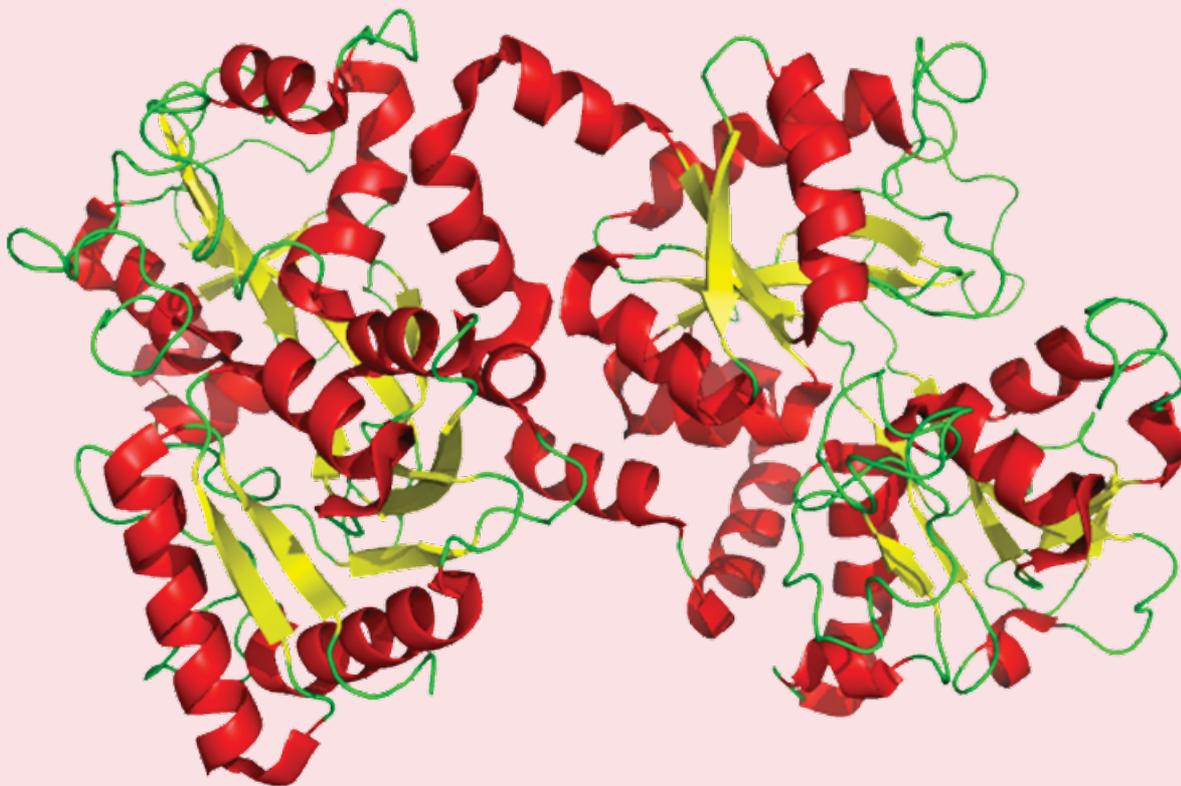




FOCUS ON

Lattoferrina e cavo orale

Piera Valenti



1.

MAR

LATTOFERRINA E CAVO ORALE: PREMESSA

Cavità orale: microbiota, saliva, lattoferrina, infiammazioni ed infezioni

2.

APR

LATTOFERRINA E ALITOSI

Patologie del cavo orale: terapie classiche ed innovative nella cura dell'alitosi

3.

MAG

LATTOFERRINA E GENGIVITI

Patologie del cavo orale: terapie classiche ed innovative nella cura delle gengiviti

4.

GIU

LATTOFERRINA E PARODONTOPATIE

Patologie del cavo orale: terapie classiche ed innovative nella cura delle parodontopatie

5.

SET

LATTOFERRINA E BLACK STAINS

Patologie del cavo orale: terapie classiche ed innovative nella cura delle Black Stains

6.

OTT

LATTOFERRINA E ATLETI

Patologie del cavo orale negli atleti.

CONCLUSIONI

SOMMARIO



FOCUS ON

Lattoferrina e cavo orale: premessa

 piera.valenti@uniroma1.it



Piera Valenti

“La Sapienza”
Università di Roma
Dipartimento
di Sanità Pubblica
e Malattie Infettive
Prof. Ordinario
di Microbiologia

Cavità orale: microbiota, saliva, lattoferrina, infiammazioni ed infezioni

Il corpo umano è formato da 10^{13} cellule eucariote (cellule umane) e da 10^{14} cellule procariote (batteri). Questi batteri, perenni ospiti, svolgono molte funzioni biologiche che l'uomo, di per sé, non sarebbe in grado di svolgere e lo proteggono dall'aggressione dei microorganismi patogeni. Nell'uomo, infatti, tutte le mucose, incluse quelle orali, sono colonizzate da microorganismi commensali (non patogeni) che svolgono un'azione protettiva nei confronti dell'instaurarsi di infezioni da parte dei microorganismi patogeni (fig. 1). Per microbiota orale si intende, quindi, l'insieme di microorganismi commensali che colonizzano il cavo orale (1).

198

Cavità orale: microbiota, saliva, lattoferrina, infiammazioni ed infezioni

201

Complessità del microbiota orale

202

La saliva

203

La lattoferrina

206

Infiammazioni ed infezioni del cavo orale

207

Alitosi

208

Gengiviti

208

Parodontiti

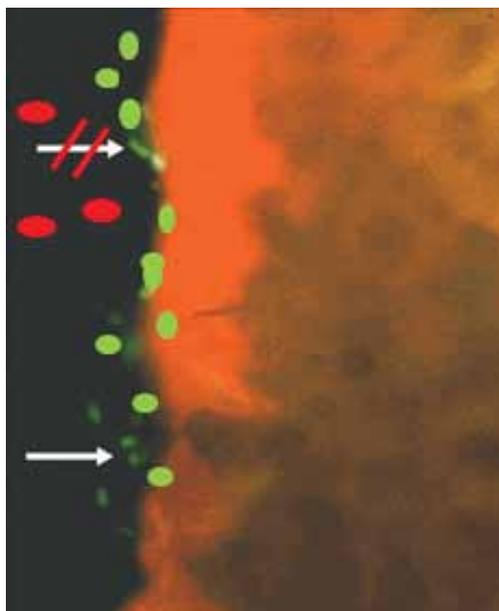


Fig. 1 Mucosa orale colonizzata da batteri commensali (verdi) che impediscono la colonizzazione dei batteri patogeni (rosso).

In alcune situazioni, i microorganismi commensali possono diventare patogeni occasionali, iniziando così episodi infettivi endogeni. Tuttavia, le patologie orali possono instaurarsi anche a seguito di infezioni da parte di patogeni esogeni (esterni).

D'altra parte, il cavo orale è facilmente accessibile ai microorganismi presenti nell'aria, nell'acqua, nei cibi e in altri distretti del corpo, come le mani. Alcuni di questi microorganismi sono presenti nel cavo orale in forma transiente (vedi *Helicobacter pylori*), mentre altri lo colonizzano stabilmente (2).

Basti pensare che in 1 ml di saliva ci sono 500 milioni di batteri ed in 1 g di placca da 10^{10} a 10^{11} microorganismi. L'elevato numero di microorganismi presenti nel cavo orale è anche dovuto al fatto che, oltre alle mucose, nel cavo orale sono presenti superfici abiotiche rappresentate dai denti che, a loro volta, forniscono un importante sito di colonizzazione microbica (3). Infatti, i denti sono ricoperti da uno strato di mucoproteine salivari (proteine e glicoproteine salivari come il lisozima, la lattoferrina, la lattoperossidasi e le immuno-globuline secretorie) che costituiscono la pellicola acquisita. La pellicola salivare acquisita si forma molto rapidamente sulle superfici dentarie e, una volta rimossa con lo spazzolino, si riforma aumentando di dimensioni fino a che in circa 30 minuti raggiunge dimensioni stabili. La pellicola acquisita favorisce la colonizzazione immediata da parte dei microorganismi presenti nel cavo orale come *Streptococcus mutans*, *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguinis* e *S. gordonii*, *Spirilli*, *Lactobacilli*, *Actinomiceti* eccetera, che formano la placca dentale (fig. 2).

La placca batterica, costituita da batteri aggregati e adesi tra loro e alle superfici dentali può essere sopra e sottogengivale (fig. 3). Esistono delle importanti differenze tra la placca sopragengivale e quella sottogengivale, riportate nella tabella 1.

La placca, adesa alla superficie dentale, disgrega lo smalto attraverso la sintesi di acido lattico e pirofosfatasi che aggre-

Fig. 2 Formazione iniziale della placca dentale.

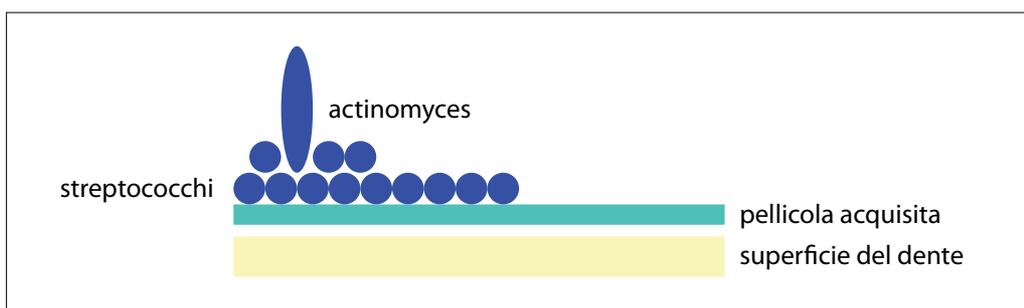
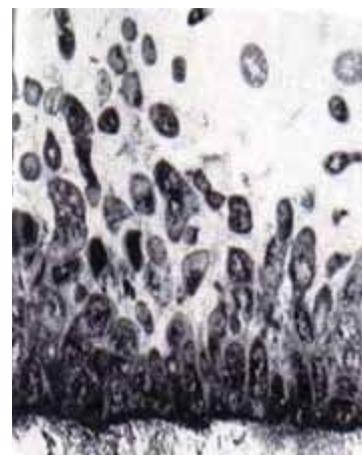


Fig. 3 Adesione e co-aggregazione batterica nella placca dentale sopra e sottogengivale.



Caratteristiche	Placca sopra-gengivale	Placca sotto-gengivale
Colorazione	Gram-positivi e pochi Gram-negativi	Gram-negativi
Morfologia	Cocchi, bastoncelli, spirochete	Bastoncelli, spirochete
Metabolismo	Aerobi e anaerobi facoltativi	Anaerobi obbligati
Fonte di energia	Fermentazione degli zuccheri	Attività proteolitica
Patologia	Carie e gengiviti	Gengiviti e parodontiti

Tab. 1 Differenze tra la placca sopra e sottogengivale.

no l'idrossiapatite, mentre attraverso le aminopeptidasi viene distrutta la componente proteica interprismatica dello smalto. Iniziano così le fasi precoci della formazione della carie, con un'espansione orizzontale maggiore di quella verticale, poiché lo smalto è particolarmente duro. Successivamente al danneggiamento dello smalto, i batteri raggiungono la dentina, che viene rapidamente demineralizzata, e poi possono colonizzare la polpa del dente, causando processi infiammatori. Pertanto, la carie non è altro che una distruzione localizzata dei tessuti duri del dente suscettibili all'azione dei prodotti acidi del metabolismo batterico derivanti dagli zuccheri della dieta. La successiva deposizione di sali di calcio e di fosfati nella placca trasforma quest'ultima in tartaro.

La cavità orale è quindi un sistema aperto in cui i microrganismi e le sostanze nutritive vengono continuamente immesse e rimosse. L'equilibrio dinamico dell'ecosistema orale è influenzato dall'assunzione di cibo la cui composizione influenza il microbiota orale. In particolare, bevande o cibi ad elevato contenuto di carboidrati influenzano la crescita ed il metabolismo di *Streptococcus sobrinus* e *Streptococcus mutans* ampiamente presenti nella placca sopragengivale. Entrambe queste specie, definite fermentanti, utilizzano i carboidrati producendo, come già riportato, acido lattico che, abbassando il pH della saliva, favorisce la formazione delle carie il cui andamento evolutivo è riportato nella figura 4.

Per ciò che concerne l'identificazione dei vari generi e specie che colonizzano il cavo orale, esiste una notevole discrepanza tra il numero dei batteri contati al microscopio e quelli coltivabili e contati mediante la conta delle unità formanti colonia. Evidentemente, esistono ancora molti microorganismi che, pur essendo



Fig. 4 Evoluzione della carie: da "white spot" alla dentina.

vitali, non siamo in grado di coltivare.

Infatti, delle 700 specie procariotiche presenti nella cavità orale, circa il 49% sono ufficialmente riconosciute, il 17% non sono ancora state classificate ed il 34% non sono coltivabili (4).

Inoltre, la colonizzazione del cavo orale è estremamente specifica per ciascuna sede, così che la bocca va vista come un complesso di microcosmi biologici. In ognuno di essi è possibile identificare una comunità microbica differente, più o meno stabile nel tempo, in continua interazione con l'esterno e dipendente dalla disponibilità di ossigeno che diminuisce nei casi in cui la placca sopragengivale non venga rimossa a causa di una scarsa o inadeguata igiene orale (fig. 5).

Inoltre, generalmente i batteri della placca, oltre che aderire alla superficie del dente, sintetizzano un proprio polisaccaride extracellulare che li ricopre formando il così detto biofilm.

Per ciò che riguarda i miceti, pur essendo *Candida albicans* un componente del microbiota orale nell'uomo, può sviluppare infezioni in soggetti immunocompromessi quali anziani, diabetici, soggetti affetti da HIV, da cancro, soggetti sottoposti a prolungate terapie antibiotiche o antitumorali. Un'importante linea di

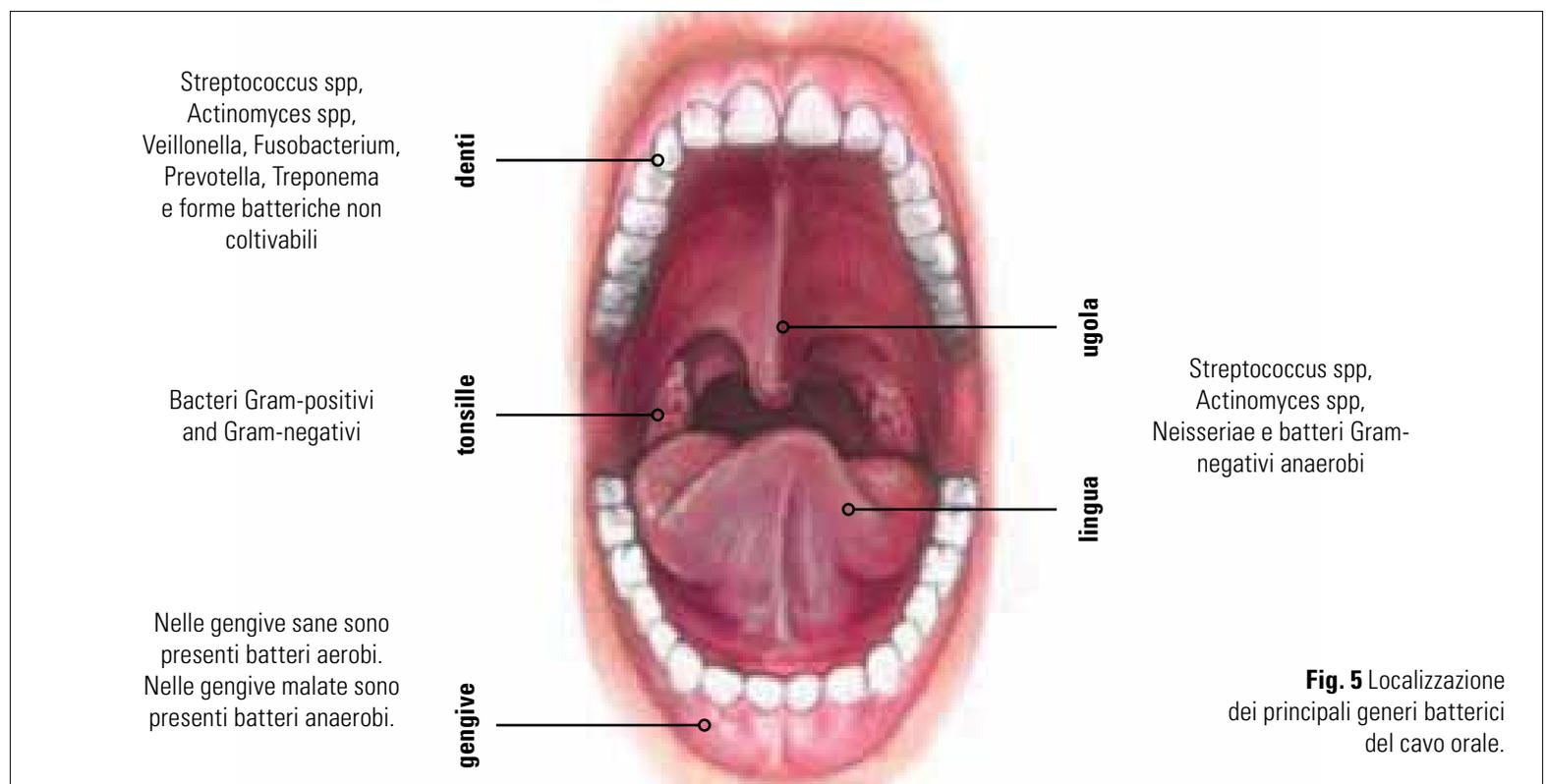


Fig. 5 Localizzazione dei principali generi batterici del cavo orale.

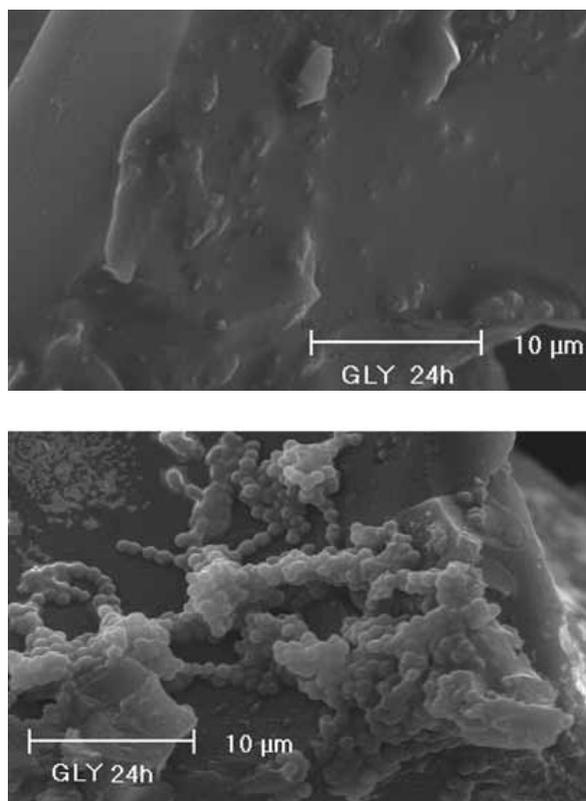
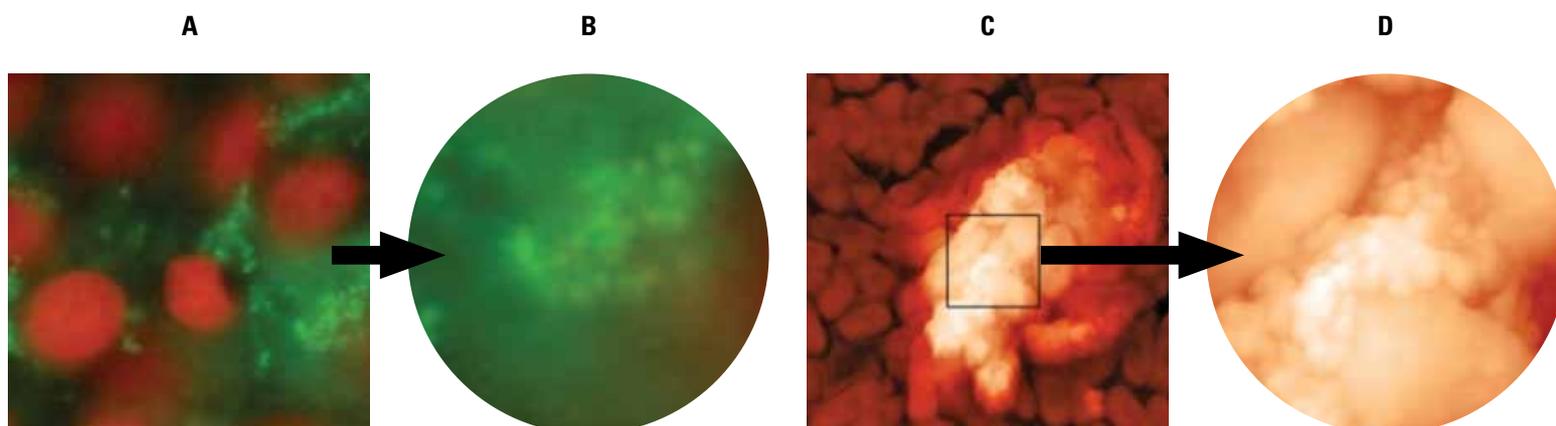


Fig. 6 Adesione di *Streptococcus mutans* ad una resina per uso odontoiatrico (B). Resina sterile (A). (13).

Fig. 7 Formazione del biofilm su cellule epiteliali della mucosa buccale.

A e B: immagini al microscopio a fluorescenza;
C e D: immagini al microscopio atomico.
A: batteri adesi a cellule
B: batteri ricoperti da esopolisaccaride (biofilm)
C: batteri con iniziale biofilm
D: batteri ricoperti totalmente da esopolisaccaride.



difesa contro la candidiasi è rappresentata dal microbiota orale e da alcuni componenti antimicotici della saliva. Ovviamente, i casi di patologie orali da *Candida albicans* indicano una disbiosi microbica, una disfunzione salivare ed un danno degli epitelii.

Candida albicans è stata inoltre isolata in pazienti affetti da parodontiti associate a disordini delle difese naturali e a fenomeni infiammatori.

COMPLESSITÀ DEL MICROBIOTA ORALE

I microorganismi più frequentemente isolati all'interno del microbiota orale in soggetti sani sono: *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Veillonella parvula* e *V. alcalescens*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Treponema*, *Actinobacillus/Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Nisseria flavescens*, *Haemophilus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eubacteria*, *Lactobacillus*, *Treponema denticola*, *T. macrodentium*, *T. orale*, *Capnocytophaga*, *Eikenella*, *Leptotrichia*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus* e *Propionibacterium* (4).

Occorre sottolineare che tra questi, i più importanti batteri Gram-negativi come *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus/Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *T. macrodentium*, *T. orale*, *Neisseria flavescens*, *Veillonella parvula* e *V. alcalescens* sono anaerobi intracellulari facoltativi che migrano dalla placca sopragengivale e colonizzano la placca sottogengivale, provocando fenomeni patologici a carico del parodonto. Similmente alla *Candida albicans*, alcuni batteri patogeni superano la risposta immunitaria dell'ospite formando un biofilm misto che consiste di commensali e patogeni (5). Infatti, anche i commensali si adattano ai cambiamenti ambientali e interagiscono con altre specie microbiche aggregandosi in biofilm.

L'adesione microbica e la successiva formazione del biofilm avviene non solo sulla superficie dentale, ma anche su resine per uso odontoiatrico (fig. 6), sulle cellule epiteliali a livello della mucosa orale (fig. 7), sulle protesi e apparecchi ortodontici (4, 6). Dalla fig. 7 appare chiaramente come batteri in biofilm possono essere adesi anche a cellule epiteliali a livello della mucosa e pertanto in soggetti edentuli possono essere presenti e provocare infezioni anche severe (7).

Occorre sottolineare che la formazione del biofilm avviene attra-

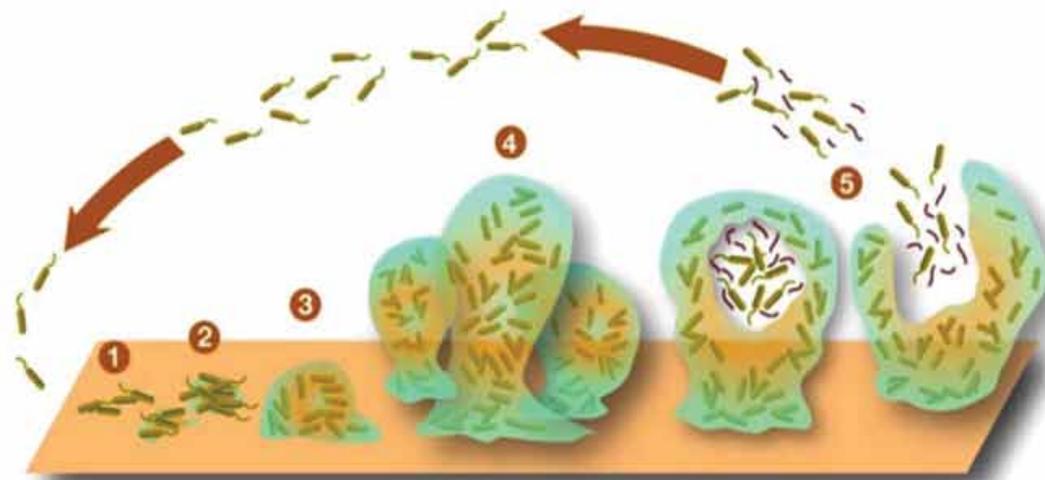


Fig. 8: fasi di formazione del biofilm.

verso cinque fasi specifiche:

1. adesione reversibile dei batteri (definiti primi colonizzatori) ad una superficie abiotica (denti, protesi, impianti) o cellulare attraverso interazioni elettrostatiche, forze di Coulomb e di van Der Waals;
2. adesione irreversibile tra le adesine batteriche e le proteine dell'ospite;
3. replicazione e colonizzazione della superficie;
4. sintesi di un esopolisaccaride che ricopre la comunità microbica pura o mista;
5. rilascio dal biofilm dei batteri in forma planctonica.

Nel microbiota orale i primi colonizzatori sono gli Streptococchi. I microorganismi che colonizzano la cavità orale, sviluppandosi in biofilm, sono difficili da eradicare e possono causare numerose malattie infettive incluse la carie, la gengivite, la parodontite, le infezioni del canale radicolare e l'osteite alveolare.

Recentemente, sta emergendo come alcuni batteri che colonizzano il cavo orale siano associati a severe patologie. Infatti, è stato dimostrato che *S. mutans* è un batterio intracellulare facoltativo in grado di penetrare all'interno delle cellule dell'ospite (8). Questa caratteristica può rendere ragione del fatto che *S. mutans* è anche l'agente eziologico di patologie più severe come le endocarditi.

Anche le parodontopatie sono state associate a patologie cardiovascolari (9), ad insulti cerebrovascolari (10) ed ad un alto rischio di parti pretermine (11).

In aggiunta, è stato dimostrato un alto grado di associazione tra il diabete mellito e la malattia parodontale. Questa correlazione

Focus on lattoferrina e cavo orale: premessa

è bidirezionale con la parodontite che mostra un effetto negativo verso il diabete mellito e viceversa (12).

In senso più generale, le infezioni del parodonto che sembrano essere associate ad altre patologie caratterizzate dall'infiammazione cronica saranno descritte in dettaglio in un successivo articolo (Lattoferrina e parodontopatie).

Tuttavia, anche se l'eziologia di questa associazione tra parodontopatie e alcune patologie è ancora da chiarire, i disordini infiammatori, differentemente causati, provocano l'aumento della severità di svariate patologie.

In sintesi, le infezioni delle mucose orali sono regolate da meccanismi diversi da quelli delle infezioni dei fluidi biologici inclusi il sangue ed il liquor ed anche di quelle che colonizzano gli organi.

Lo strato mucoso è quindi in grado di riconoscere i batteri commensali come "amici protettivi" ed i batteri patogeni come "dannosi nemici". Infatti, se le mucose non riconoscessero l'utilità dei batteri commensali, sarebbero sempre danneggiate da processi infiammatori.

Inoltre, le mucose orali nella loro azione di barriera protettiva contro le infezioni sono sempre coadiuvate dai componenti della saliva.

LA SALIVA

Recentemente, l'analisi della saliva viene considerata un saggio non invasivo per monitorare lo stato di salute e per prevenire lo stato patologico di un soggetto (14).

Tuttavia, occorre seguire con attenzione le linee guida specifiche, prima di procedere alla raccolta dei campioni di saliva, al fine di minimizzare eventuali errori (15). In particolare, cibi e bevande non devono essere assunti almeno 2 ore prima del prelievo e le bevande alcoliche 24 ore prima, al fine di evitare la non attendibilità e la non ripetibilità dei risultati (16).

La saliva è stata ampiamente studiata essendo necessaria al mantenimento della salute orale grazie ai numerosi fattori di difesa naturale che la compongono. In un soggetto sano, ogni giorno vengono prodotti da 1.000 a 1.500 ml di saliva che vengono ingoiati ed i cui componenti vengono assorbiti a livello intestinale. Come le altre secrezioni umane, la saliva è prodotta da ghiandole esocrine come le salivari che includono le parotidi, le ghiandole sublinguali e sottomascellari. Essa è composta da ormoni, peptidi, composti inorganici (Fe^{3+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , HPO_4^{2-} e HCO_3^-), composti organici e vari enzimi (17). Gli ormoni steroidei della saliva comprendono il cortisolo, il testosterone, il deidroepiandrosterone, gli estrogeni, il progesterone e l'aldosterone. È ricca anche di sostanze antibatteriche come la lattoferrina (Lf), il lisozima, le mucine (MG1 e MG2), le IgA, IgM, IgG, l'alfa-amilasi e composti organici come l'albumina, l'urea, gli acidi urici, i lattati e la creatinina (17). La Lf, una glicoproteina in grado di chelare due atomi di ferro per molecola (vedi i dettagli nella prossima sezione), è il più importante fattore dell'immunità naturale della saliva che protegge i tessuti dall'aggressione di batteri, miceti e virus patogeni (18). Differentemente dalla mucina salivare (MG2), che è riportata possedere un'attività candidicida e battericida verso *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (19, 20, 21), la Lf salivare, oltre ad avere un'attività antimicrobica dovuta alla sua capacità di legare due atomi di ferro per molecola sottraendolo ai batteri patogeni, possiede anche una potente attività antiinfiammatoria dimostrata in vitro (22) ed in vivo (23, 24, 25, 26).

La saliva contiene circa 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ di Lf mentre altri fluidi come quello crevicolare ne contengono 1,23 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (27).

È stato, inoltre, dimostrato che i livelli di Lf e MG2 sono alterati nei soggetti affetti da patologie orali (27, 28). Queste alterazioni, ma soprattutto la diminuzione della concentrazione di MG2 e di Lf, sono particolarmente importanti. In particolare, la diminuzione della concentrazione di Lf è molto rilevante per l'insorgenza di processi infiammatori patologici che, è ormai associato, sono associati a tutte le patologie infettive del cavo orale (26). L'infiammazione patologica distruttiva, dovuta in parte alla carenza di Lf nella saliva, è indotta anche da vari fattori come il sovraccarico di ferro libero e disponibile (circa 100 μM) nella saliva e nelle cellule. L'eccesso di ferro libero, dovuto anche alla carenza di Lf, stimola la moltiplicazione microbica, la sintesi di radicali tossici dell'ossigeno (ROS), i processi infiammatori, la formazione di pigmenti e l'insorgenza del black stain (13, 18, 29).

Per ciò che riguarda la concentrazione di ferro libero nella saliva, essa oscilla in situazioni fisiologiche tra 0,1 e 1,0 μM , a seconda che l'analisi sia eseguita prima o dopo i pasti, mentre in

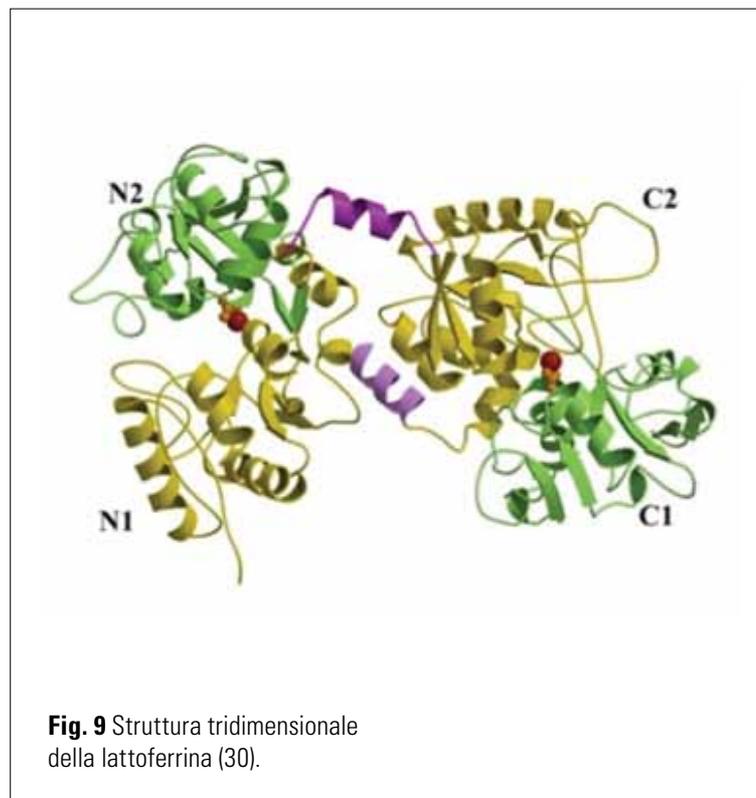


Fig. 9 Struttura tridimensionale della lattoferrina (30).

situazioni patologiche raggiunge concentrazioni significativamente maggiori (13). L'aumento patologico del ferro libero intra ed extracellulare è conseguente ai disordini nell'omeostasi del ferro: sovraccarico di ferro nei tessuti e secrezioni e carenza di ferro in circolo (anemia da carenza di ferro). I dettagli nella seguente sezione.

Inoltre, va menzionato che le analisi del contenuto di ferro nella saliva, riportate in letteratura, sono riferibili al ferro totale e non distinguono mai la concentrazione di ferro libero da quello emico derivante dal sanguinamento (degradazione dell'emoglobina), importante fattore di crescita e di virulenza dei batteri patogeni anaerobi, associati alle parodontopatie.

LA LATTOFERRINA

La lattoferrina (Lf), una glicoproteina di 80-kDa appartenente alla famiglia delle transferrine, è il più importante componente delle secrezioni umane inclusa la saliva. Lf è sintetizzata costitutivamente dalle ghiandole esocrine incluse le salivari, mentre è indotta nei neutrofili richiamati nei siti d'infezione ed infiammazione (18). Lf contiene 691 amino-acidi ed è divisa in due omologhi lobi (lobo N e Lobo C) connessi da 3 alfa-eliche e contenenti ciascuno un sito di legame per lo ione ferrico (30) (fig. 9). La Lf, inoltre, è altamente conservata nelle specie umana, bovina, porcina e murina e tutte le Lf sono in grado di chelare due ioni ferrici per molecola con alta affinità ($K_d \sim 10^{-20}$ M). Il legame tra gli ioni ferrici e la Lf persiste fino a valori di pH prossimi a 3.0 (tipici dei siti d'infezione e infiammazione), mentre la transferrina (Tf), tipica proteina di trasporto, cede il ferro già a pH prossimo a 6.0 (18, 26).

L'affinità per gli ioni ferrici della Lf nelle secrezioni o della Tf nel

FLUIDI BIOLOGICI	CONCENTRAZIONE (mg/ml)
Colostro	8,0-10,0
Latte	1,5-4,0
Lacrime	2,0
Saliva	0,002
Liquido sinoviale	0,001
Fluido vaginale	0,008
Fluido seminale	0,001
Plasma	0,0004
Fluido cerebrospinale	Non determinabile

Tab. 2 Concentrazione della lattoferrina nelle secrezioni umane.

circolo è così elevata da garantire che la concentrazione di ferro libero nel corpo non ecceda la concentrazione di 10^{-18} M, impedendo così la precipitazione di questo metallo come idrossido insolubile, la moltiplicazione microbica, la formazione di specie reattive dell'ossigeno e i conseguenti processi infiammatori (18). La concentrazione della Lf nelle secrezioni umane è riportata nella tabella 2.

I granuli dei neutrofili, richiamati nei siti d'infezione e infiammazione, contengono la Lf ad una concentrazione totale di 15 µg per 10^6 neutrofili (26).

Parimenti ad altre proteine o peptidi presenti nelle secrezioni, la Lf è una glicoproteina multifunzionale. Le sue molteplici funzioni, dipendenti o indipendenti dalla sua capacità di chelare due ioni ferrici per molecola, sono riassunte nella tabella 3.

È ben noto, inoltre, che la capacità dei batteri di colonizzare l'ospite è criticamente dipendente dalla loro abilità di ottenere adeguate quantità di nutrienti per la crescita. È di particolare rilevanza per la salute umana comprendere come i batteri patogeni affrontino, durante l'infezione, il problema della limitazione di nutrienti nell'ospite, un ambiente dove alcuni elementi essenziali non sono disponibili per i microorganismi. Tra questi elementi, il ferro è il più rappresentativo ed il più importante per lo sviluppo di tutte le cellule viventi ed in particolare per la virulenza microbica. Pertanto, i batteri patogeni competono con l'ospite per ottenere ferro sintetizzando delle piccole molecole

(siderofori) ed i relativi recettori (18, 31, 32), oppure altri batteri patogeni, anaerobi facoltativi, come *Porphyromonas gingivalis*, acquisiscono il ferro direttamente dalla Lf o dall'eme (33, 34). Il risultato, quindi, della competizione tra la Lf ed il batterio per l'acquisizione del ferro (18) è considerato come uno dei più importanti fattori che consentono o meno la colonizzazione, la persistenza microbica nel cavo orale e la malattia. È stato anche riportato che il sovraccarico di ferro libero e disponibile nella saliva è critico per il passaggio dei batteri dallo stato planctonico a quello sessile in biofilm che caratterizza le infezioni orali pressoché ineradicabili (13). Inoltre, poiché il sovraccarico di ferro libero può essere osservato non solo nelle secrezioni, ma anche all'interno delle cellule dell'ospite, i batteri Gram-positivi aerobi intracellulari facoltativi, come *Streptococcus mutans* ed i batteri Gram-negativi anaerobi intracellulari facoltativi, come *Prevotella intermedia*, ne usufruiscono per aumentare la loro moltiplicazione e, quindi, la severità delle gengiviti e delle parodontopatie.

Il sovraccarico di ferro, nelle secrezioni o nei tessuti, caratterizza, quindi, lo stato patologico dell'ospite ed è dovuto:

- all'assenza o alla diminuzione della Lf nella saliva;
- al sanguinamento delle gengive che induce il rilascio dell'eme;
- ai processi infiammatori;
- ad una carenza di ferro in circolo.

Il sovraccarico di ferro libero ed emico, pertanto, concorre all'aumento della suscettibilità dell'ospite alle infezioni inducendo la moltiplicazione dei batteri extracellulari e a quella degli intracellulari facoltativi associati alle gengiviti e alle parodontiti.

L'assenza o la diminuzione della Lf nella saliva è correlata a carenze ormonali in quanto la sua sintesi è sotto il controllo degli estrogeni. Ne consegue che sia nelle donne in gravidanza che nella popolazione al di sopra dei 50 anni, la carenza di Lf nella saliva aumenta la suscettibilità dell'ospite a patologie infettive del cavo orale come alitosi, gengiviti e parodontiti.

Il sanguinamento delle gengive aumenta la concentrazione del ferro emico derivante dalla digestione dell'emoglobina, prediletto sia dai microorganismi extra che intracellulari per la moltiplicazione e la colonizzazione dell'ospite.

Pertanto, è evidente che tutti questi disordini contribuiscono

FUNZIONI	
Dipendenti dal legame con gli ioni ferrici	Indipendenti dal legame con gli ioni ferrici
Attività antibatterica	Attività antivirale
Attività antifungina	Attività antiinfiammatoria
Inibizione della formazione del biofilm	Modulazione dell'omeostasi del ferro
	Inibizione degli osteoclasti
	Stimolazione degli osteoblasti
	Attività antiadesiva
	Inibizione delle infezioni da batteri intracellulari

Tab. 3 Le molteplici funzioni della lattoferrina.

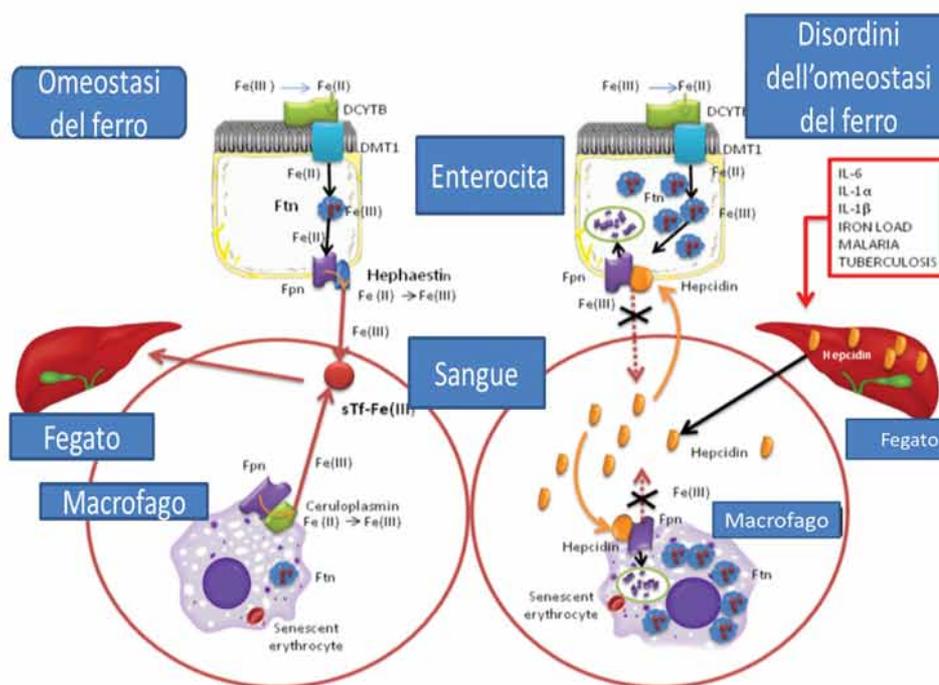


Fig. 10 Omeostasi sistemica del ferro nell'enterocita e nel macrofago (25).

all'insorgere di processi infiammatori distruttivi provocati primariamente dalla carenza di Lf, ma anche dall'eccesso di ferro disponibile e dall'aumentata colonizzazione batterica. Nella saliva umana, il contenuto di ferro (da 0,1 a 1,0 μM) può aumentare a causa del sanguinamento gengivale dovuto alle infezioni ed ai relativi processi infiammatori (13). Pertanto, la saliva rappresenta un modello interessante per studiare l'influenza della concentrazione di ferro e Lf sulle infezioni batteriche. Infatti, il diverso rapporto tra ferro e Lf svolge un ruolo importante nello stile di vita di diversi batteri in quanto il ferro libero, dovuto alla completa saturazione in ferro della Lf, modula l'aggregazione e la formazione del biofilm. Una saliva con numerosi batteri in forma aggregata è tipica di soggetti senza carie, mentre quella con scarsi aggregati è tipica di soggetti con carie (13).

Inoltre, in pazienti affetti da gengivite e parodontite, l'elevata concentrazione di ferro e la presenza di emina induce la moltiplicazione di microorganismi che, a loro volta, sintetizzano le proteasi con cui degradano la Lf (35, 36). La degradazione della Lf a causa delle proteasi batteriche potrebbe essere responsabile, in vivo, della ridotta o assente attività della Lf. Da quanto riportato, appare chiaro come sia essenziale ripristinare la concentrazione di Lf integra attraverso la somministrazione di nuova Lf. Occorre, tuttavia, ricordare che i risultati sull'associazione tra la concentrazione della Lf nella saliva e le patologie microbiche del cavo orale possono essere influenzati dalla

Focus on lattoferrina e cavo orale: premessa

procedura sperimentale, dal flusso salivare, dalla presenza o assenza di ferro disponibile, dalla presenza di frammenti di Lf derivanti dalla digestione enzimatica batterica, dall'età e dal sesso del soggetto e, pertanto, devono essere ben valutati.

Recentemente, per quanto concerne la carenza di ferro in circolo, Paesano e collaboratori (25) hanno dimostrato come la carenza di ferro in circolo non sia da associare ad una vera mancanza di ferro nell'organismo ma ad una sua delocalizzazione. In condizioni fisiologiche, il ferro giornalmente viene assorbito dagli enterociti duodenali (1-2 mg/giorno) e sequestrato all'interno degli enterociti dalla ferritina. Non esistendo una via di escrezione, il fabbisogno di ferro è modulato dalla ferritina che, dopo averlo sequestrato, in caso di necessità, lo cede nuovamente alla cellula che lo esporta al circolo attraverso la ferroportina (Fpn), unica proteina in grado di esportare il ferro dalle cellule al circolo. Ogni giorno, inoltre, i macrofagi circolanti riciclano 20 mg di ferro derivante dalla lisi delle emazie senescenti attraverso il medesimo meccanismo descritto per gli enterociti (fig. 10).

Omeostasi del ferro (fig. 10, pannello di sinistra): l'assorbimento del ferro avviene nel duodeno e include la riduzione del ferro dallo stato ferrico (III) a quello ferroso (II) da parte di una reduttasi (duodenal cytochrome B, DCYTB); successivamente, lo ione ferroso penetra all'interno della cellula attraverso Divalent Metal Transporter 1 (DMT1). Il ferro assorbito viene sequestrato dalla ferritina (Ftn) e, dopo rilascio dalla Ftn, viene esportato nel

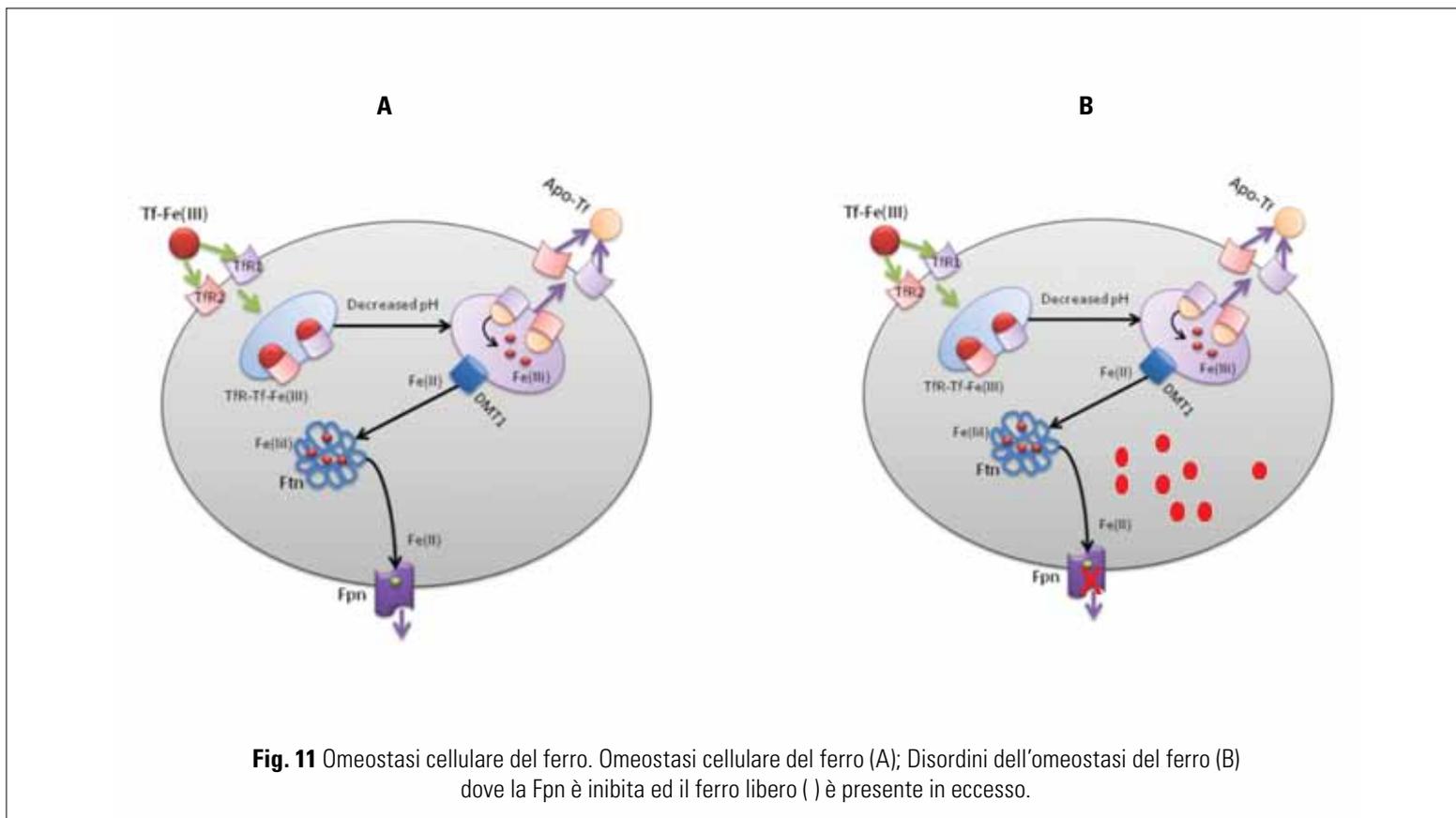


Fig. 11 Omeostasi cellulare del ferro. Omeostasi cellulare del ferro (A); Disordini dell'omeostasi del ferro (B) dove la Fpn è inibita ed il ferro libero () è presente in eccesso.

circolo dalla ferroportina (Fpn). La Fpn agisce insieme all'efestina che ossida il ferro ferroso a ferro ferrico per facilitarne il legame con la transferina in circolo. La Fpn è stata trovata anche nei macrofagi dove gioca un ruolo nell'esportare il ferro al circolo supportata dalla ceruloplasmina che, similmente all'efestina, ossida gli ioni ferrosi (25).

Questo meccanismo di esporto o accumulo sistemico del ferro è posseduto anche da altre cellule inclusi gli epitelii a livello delle mucose orali (fig. 11).

Da quanto riportato, è ovvio che l'accumulo di ferro, nelle cellule e secrezioni, che facilita la colonizzazione batterica, il processo infiammatorio ed il danno cellulare, sia dovuto alla inibizione della sintesi della Fpn. In assenza di Fpn, il ferro non può essere esportato e resta accumulato all'interno della cellula. Inoltre, la sintesi della Fpn è sotto il controllo della citochina pro-infiammatoria IL-6. L'aumento della concentrazione di IL-6 e quindi l'instaurarsi di un'infiammazione patologica nelle secrezioni, inibisce, quindi, la sintesi della Fpn, inducendo l'accumulo di ferro nei tessuti/secrezioni e, parallelamente, la sua carenza in circolo (25, 26).

Il ripristino della concentrazione della Lf nella saliva attraverso una o più somministrazioni al giorno di 50 mg di Lf, diminuisce la sintesi dell'IL-6, induce nuovamente la sintesi della Fpn ed il conseguente export del ferro dalle cellule al circolo. In altre parole, la Lf previene e cura l'infiammazione, principale causa del sovraccarico di ferro e delle infezioni nelle mucose, ripristinando così la sintesi della Fpn e annullando i disordini dell'omeostasi del ferro (37, 38).

INFIAMMAZIONI ED INFEZIONI DEL CAVO ORALE

Prima di procedere alla disamina delle infezioni e patologie del cavo orale, va ricordata la peculiarità di questo particolare habitat dove sono presenti contemporaneamente superfici abiotiche e biotiche irrorate da una secrezione, la saliva, fondamentale per la sua salute. Altra peculiarità è rappresentata dalla presenza di microorganismi commensali che, sin dalla nascita, colonizzano le mucose e dopo l'eruzione colonizzano anche i denti. Le superfici cellulari (epitelii a livello delle mucose) e quelle abiotiche (denti) sono permanentemente colonizzate da microorganismi commensali adesi, aggregati e in biofilm (placca microbica) ed irrorate dalla saliva composta in massima parte da acqua (98%) ed in misura minore (mM) da elettroliti, proteine, glicoproteine ed enzimi.

Nei soggetti sani, la presenza di commensali previene l'adesione e la colonizzazione di patogeni e la presenza di saliva, mediante il lisozima, la lattoferrina, la lattoperossidasi, lo ione tiocianato e gli anticorpi secretori, svolge un'azione antibatterica e antimicotica. I commensali, inoltre, restano adesi alle mucose, non sono in grado di entrare all'interno delle cellule dell'ospite e non inducono fenomeni infiammatori.

Pertanto, le patologie del cavo orale insorgono a seguito di disordini e cambiamenti non solo della composizione della placca microbica ma anche dei componenti della saliva, inclusi soprattutto i componenti con attività antimicrobica, un'efficace barriera contro la colonizzazione di batteri patogeni.

Ne consegue che nelle patologie orali, la barriera dei batteri commensali è danneggiata e pertanto permissiva alla colonizza-

Focus on lattoferrina e cavo orale: premesa

zione di batteri patogeni che, per non competere con i commensali e con i fattori dell'immunità naturale, penetrano all'interno della cellule ospite, nicchia privilegiata per replicarsi, inducendo una risposta infiammatoria da parte degli epitelii a livello delle mucose. Inoltre, come già detto, i microorganismi necessitano di ferro per la crescita, la proliferazione, la replicazione del DNA e la produzione di energia. Tuttavia, il ferro può essere tossico quando è presente in eccesso a causa della sua capacità di donare elettroni all'ossigeno, causando la formazione di radicali tossici dell'ossigeno (ROS) che inducono un danno alle cellule e ai loro propri componenti incluso il DNA, le proteine e le membrane lipidiche. Questa dicotomia ha portato all'evoluzione di sofisticati controlli del metabolismo del ferro, attualmente denominato omeostasi del ferro, che vanno da quelli presenti nei tessuti e secrezioni fino a quelli nel circolo (figg. 10 e 11).

Dal momento che i microorganismi necessitano di ferro libero per moltiplicarsi, colonizzare e persistere nell'ospite, in situazioni fisiologiche, nei tessuti e secrezioni la concentrazione di ferro libero e disponibile (non legato a composti organici) è pari a 10^{-18} M, molto lontana da quella necessaria alla crescita microbica, all'induzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e alla conseguente infiammazione.

In situazioni patologiche, invece, il ferro libero e disponibile nei tessuti e secrezioni è pari a circa 100 μ M, sufficiente alla moltiplicazione batterica, alla formazione di ROS e all'induzione in situ ed in circolo di un processo infiammatorio che consiste nella produzione, da parte degli epitelii delle mucose, di elevati livelli di citochine proinfiammatorie. È ormai appurato che l'elevata concentrazione di ferro disponibile causa processi infiammatori. In particolare, elevati livelli di IL-6, citochina proinfiammatoria, modulano negativamente la ferroportina (Fpn), l'unica proteina in grado di esportare il ferro dalle cellule e dalle secrezioni al circolo (25). Ne consegue che disordini nell'omeostasi del ferro ed in particolare l'inibizione della sintesi della Fpn portano ad un dannoso accumulo di tale elemento nelle cellule e nelle secrezioni dove favorisce lo sviluppo microbico extra e intracellulare, la formazione dei ROS ed il danno cellulare associato ad una infiammazione patologica distruttiva.

Pertanto, il primo segnale, nelle fasi precoci delle patologie orali, è rappresentato dall'infiammazione del cavo orale, associata nella maggior parte dei casi ad un'infezione dovuta a batteri, miceti e virus.

Il genere batterico più comunemente associato alle infezioni del cavo orale è *Streptococcus* spp. La cavità orale del neonato, alla nascita, non contiene microorganismi, ma rapidamente e primariamente viene colonizzata da batteri come *Streptococcus salivarius*. All'apparire dei denti, durante il primo anno, la colonizzazione della superficie dentale e della gengiva avviene ad opera di *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sanguinis*. La zona gengivale, successivamente, diverrà l'habitat ideale per batteri anaerobi

appartenenti ai generi *Bacteroides* e *Spirochetes*, generalmente associati alle parodontopatie (39). Il microbiota orale include anche *Lactobacilli*, *Staphylococci*, *Corynebacteria*. Altri generi batterici possono causare delle severe patologie ed in particolare:

- *Mycobacterium tuberculosis*, proveniente dall'espettorato polmonare, può provocare delle ulcerazioni nel cavo orale;
- *Treponema pallidum*, agente eziologico della sifilide, può determinare una lesione primaria che, se non trattata, può determinare lesioni mucose secondarie e una gomma terziaria;
- *Neisseria gonorrhoeae* produce bruciore e ulcerazioni della gengiva e della lingua, unitamente ad una faringite;
- *Actinomyces* spp, anche se appare come un'infezione fungina, in realtà è batterica e produce nell'essudato purulento granuli gialli ("sulfurei") patognomonic;
- *Fusospirochete* provocano la stomatite gangrenosa che provoca a sua volta una distruzione grave dei tessuti gengivali in pazienti immunodepressi;
- *Veillonella*, cocco anaerobio Gram-negativo, è resistente al pH acido dell'habitat dove si sviluppano le carie e sembra possa rallentare lo sviluppo della carie dentale, convertendo i prodotti acidi in altri composti organici;
- *Actinobacillus actinomycetemcomitans* è associato alla parodontite aggressiva giovanile
- *Lactobacillus* spp, pur essendo in genere commensali, possono essere associati alla carie dentale.

Nel microbiota di soggetti sani, è in genere presente anche *Candida albicans*, che, tuttavia, a seguito di prolungati trattamenti con antibiotici o chemioterapici, può provocare una candidosi che si manifesta con granuli biancastri superficiali che, se rimossi, lasciano una superficie infiammata e sanguinante. Le lesioni orali e periorali, associate ad altri miceti come la blastomicosi, l'istoplasmosi, la coccidioidomicosi, la criptococcosi (soprattutto nei pazienti debilitati) e la mucormicosi si verificano raramente.

Le infezioni virali del cavo orale sono, invece, abbastanza frequenti. Le infezioni da Herpesvirus sono tra le più comuni, mentre altre, clinicamente significative, si osservano soprattutto nelle persone immunocompromesse.

Le infezioni microbiche del cavo orale provocano alitosi, gengiviti e parodontiti.

ALITOSI

Per alitosi si intende un odore sgradevole emesso durante la respirazione da un soggetto di ogni sesso ed età. La sua frequenza, in genere, aumenta con l'aumentare dell'età. Quando il cattivo odore origina direttamente dal cavo orale, esso è in genere dovuto alla presenza di residui di cibo che vengono utilizzati dai batteri della placca presenti ad elevata concentrazione a causa di una scarsa igiene orale, di una scarsa salivazione, di un parti-

colare microbiota linguale, di carie non individuate, di infezioni locali, di gengive infiammate a causa di gengiviti e parodontiti, di protesi incongrue e del consumo di bevande alcoliche. L'alitosi può anche essere dovuta al tabagismo e al consumo abituale di cibi alitogeni come aglio e cipolla, ma in tal caso essa è riconoscibile perché transitoria e non permanente. Inoltre, nell'alitosi, la superficie linguale, a causa delle numerose papille presenti, rappresenta la riserva ottimale per gli anaerobi Gram-negativi facoltativi o obbligati che producono composti volatili solforati a causa della loro attività proteolitica.

Per maggiori dettagli consultare l'articolo "Lattoferrina e alitosi. Patologie del cavo orale: terapie classiche e innovative nella cura dell'alitosi", che sarà pubblicato sul fascicolo di aprile di Doctor Os.

GENGIVITI

La gengivite è un disturbo a carattere infiammatorio che interessa il tessuto gengivale. Per gengivite si intende, quindi, infiammazione dei tessuti gengivali, caratterizzata da gonfiore, arrossamento, calore e sanguinamento conseguenti all'accumulo di placca. La malattia è reversibile dopo la rimozione delle cause responsabili. Tutte le specie batteriche che compongono la placca, depositandosi sulle superfici dure del dente, possono causare la gengivite. Pertanto, l'assenza di igiene orale e l'accumulo della placca possono favorire l'insorgere della gengivite, anche se anomalie morfologiche o strutturali dei denti, fratture radicolari e ricostruzioni dentali incongrue non possono essere escluse come agenti causali.

L'importanza dei livelli degli androgeni, estrogeni e progesterone durante la pubertà e durante la gravidanza sono stati associati alle gengiviti e ai fenomeni infiammatori ad essi associati a causa della diminuzione nella saliva di importanti componenti, come la

lattoferrina, che sono sintetizzati sotto il controllo ormonale.

Anche la malnutrizione è una delle cause di gengiviti nei paesi in via di sviluppo: in particolare la carenza di vitamina C che porta allo scorbuto, ma anche di vitamina A, B2 e B12, favorisce la gengivite.

In sintesi, le gengiviti sono caratterizzate da flogosi dei tessuti molli peridontali, rossore, edema, sanguinamento, alterazione del contorno gengivale, incremento di flusso del fluido crevicolare ed accumulo della placca batterica con conseguente alterazione patologica dei tessuti, senza perdita dell'attacco del dente. Per maggiori dettagli si rimanda all'articolo: "Lattoferrina e gengiviti. Patologie del cavo orale: terapie classiche ed innovative nella cura delle gengiviti", che sarà pubblicato sul fascicolo di maggio di Doctor Os.

PARODONTITI

Si definiscono parodontiti le patologie che insorgono quando l'infiammazione si estende al di là delle gengive per raggiungere le strutture interne di sostegno del dente che, in una prima fase, inizia a muoversi e, successivamente, perde completamente l'attacco.

Le parodontiti risultano reversibili se vengono diagnosticate nelle prime fasi e curate immediatamente. Con il progredire della malattia, testimoniata principalmente come progressione della perdita di attacco del dente, la possibilità di recupero diventa più difficile, generalmente parziale e richiede trattamenti più complessi fino alla terapia rigenerativa dell'osso.

Per maggiori dettagli si rimanda all'articolo "Lattoferrina e parodontopatie. Patologie del cavo orale: terapie classiche ed innovative nella cura delle parodontopatie", che sarà pubblicato sul fascicolo di giugno di Doctor Os.

BIBLIOGRAFIA

- Xu H, Dongari-Bagtzoglou A. Shaping the oral microbiota: interactions of opportunistic fungi with oral bacteria and the host. *Curr Opin Microbiol* 2015; 26: 65-70.
- Avila M, Ojcius DM, Yilmaz Ö. The Oral Microbiota: Living with a Permanent Guest. *DNA Cell Biol* 2009; 28(8): 405-11.
- Aas AJ, Paster JB, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5721-32.
- Jenkinson HF, Lamont RJ. Oral microbial communities in sickness and in health. *Trends Microbiol* 2005; 13: 589-95.
- Costerton J, Keller D. Oral periopathogens and systemic effects. *Gen Dent* 2007; 55(3): 210-2155.
- Marsh PD. Dental plaque as a biofilm and a microbial community-implications for health and disease. *BMC Oral Health* 2006; 6(Suppl 1), S14.
- Sachdeo A, Haffajee AD, Socransky SS. Biofilms in the edentulous oral cavity. *J Prosthodont* 2008; 17: 348-56.
- Berlutti F, Catizone A, Ricci G, Frioni A, Natalizi T, Valenti P, Polimeni A. *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* are able to adhere and invade human gingival fibroblast cell line. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23:1253-60.
- Beck JD, Offenbacher S. Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 2005; 76: 2089-2100.
- Joshiyura K J, Hung HC, Rimm EB, Willett WC, Ascherio A. Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 47-52.
- Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP, Socransky SS, Beck JD. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol* 1998; 3: 233-50.
- Longo PL, Carilo Artese HP et al. Inflammatory markers in gingival crevicular fluid of periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus according to glycemic control: A pilot study *Dent Res J* 2015; 12(5): 449-55.
- Berlutti F, Ajello M, Bosso P, Morea C, Petrucca A, Antonini G, Valenti P. Both lactoferrin and iron influence aggregation and biofilm formation in *Streptococcus mutans*. *Bio Metals* 2004; 17: 271-8.
- Papacosta E, Nassis GP. Saliva as a tool for monitoring steroid, peptide and immune markers in sport and exercise science. *J Sci Med Sport* 2011;14:424-34.
- Hansen AM, Garde AH, Persson R. Sources of biological and methodological variation in salivary cortisol and their impact on measurement among healthy adults: a review. *Scand J Clin Invest* 2008; 68: 448-58.
- Martin S, Pangborn RM. Human parotid secretion in response to ethyl alcohol. *J Dent Res* 1971; 50: 485-90.
- Chicharro JL, Lucía A, Pérez M, Vaquero AF, Ureña R. Saliva composition and exercise. *Sports Med* 1998; 26(1): 17-27.
- Valenti P, Antonini G. Lactoferrin: an important host defence against microbial and viral attack. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 2576-87.
- Liu B, Rayment SA, Oppenheim FG, Troxler RF. Isolation of human salivary mucin MG2 by a novel

- method and characterization of its interactions with oral bacteria. *Arch Biochem Biophys* 1999; 364(2): 286-93.
20. Liu B, Rayment SA, Gyurko C, Oppenheim FG, Offner GD, Troxler RF. The recombinant N-terminal region of human salivary mucin MG2 (MUC7) contains a binding domain for oral Streptococci and exhibits candidacidal activity. *Biochem J* 2000; 345(3): 557-64.
 21. Liu B, Rayment SA, Soares RV, Oppenheim FG, Offner GD, Fives-Taylor P et al. Interaction of human salivary mucin MG2, its recombinant N-terminal region and a synthetic peptide with *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol* 2002; 37(6): 416-24.
 22. Berlutti F, Schippa S, Morea C, Sarli S, Perfetto B, Donnarumma G, Valenti P. Lactoferrin downregulates pro-inflammatory cytokines upexpressed in intestinal epithelial cells infected with invasive or noninvasive *Escherichia coli* strains. *Biochem Cell Biol* 2006; 84(3):351-7.
 23. Paesano R, Berlutti F, Pietropaoli M, Goolsbee W, Pacifici E, Valenti P. Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron disorders in pregnant and non-pregnant women. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010a; 23(2): 577-87.
 24. Paesano R, Berlutti F, Pietropaoli M, Pantanella F, Pacifici E, Goolsbee W, Valenti P. Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnant women. *Biometals* 2010b; 23(3): 411-7.
 25. Paesano R, Natalizi T, Berlutti F, Valenti P. Body iron delocalization: the serious drawback in iron disorders in both developing and developed countries. *Pathog Glob Health* 2012; 106(4): 200-16.
 26. Berlutti F, Pilloni A, Pietropaoli M, Polimeni A, Valenti P. Lactoferrin and oral diseases: current status and perspective in periodontitis. *Ann Stomatol* 2011; 2(3-4): 10-8.
 27. Rocha Dde M, Zenóbio EG, Van Dyke T, Silva KS, Costa FO, Soares RV. Differential expression of salivary glycoproteins in aggressive and chronic periodontitis. *J Appl Oral Sci* 2012; 20(2): 180-5.
 28. Groenink J, Walgreen-Weterings E, Nazmi K, Bolscher JG, Veerman EC, van Winkelhoff AJ, Nieuw Amerongen AV. Salivary lactoferrin and low-Mr mucin MG2 in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Clin Periodontol* 1999; 26(5): 269-75.
 29. Yla T, Kawala B, Antoszewska-Smith J, Kawala M. Black stain and dental caries: a review of the literature. *Biomed Res Int* 2015; 15: 469-92.
 30. Baker HM, Baker EN. Lactoferrin and iron: structural and dynamic aspects of binding and release. *Biometals* 2004; 17: 209-16.
 31. Vorland LH, Ulvatne H, Andersen J, Haukland H, Rekdal O, Svendsen JS, Gutteberg TJ. Lactoferrin of bovine origin is more active than lactoferricins of human, murine and caprine origin. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 513-7.
 32. Ellass-Rochard E, Legrand D, Salmon V, Roseanu A, Trif M, Tobias PS, Mazurier J, Spik G. Lactoferrin inhibits the endotoxin interaction with CD14 by competition with the lipopolysaccharide-binding protein. *Infect Immun* 1998; 66: 486-91.
 33. Dashper SG, Hendtlass A, Slakeski N, Jackson C, Cross KJ, Brownfield L, Hamilton R, Barr I, Reynolds EC. Characterization of a novel outer membrane hemin-binding protein of *Porphyromonas gingivalis*. *J Bacteriol* 2000; 182: 6456-62.
 34. Gao JL, Nguyen KA, Hunter N. Characterization of a hemophore like protein from *Porphyromonas gingivalis*. *J Biol Chem* 2010; 285: 40028-38.
 35. Alugupalli KR, Kalfas S. Degradation of lactoferrin by periodontitis-associated bacteria. *FEMS Microbiol Lett* 1996; 145: 209-14.
 36. Komine K, Kuroishi T, Ozawa A, Komine Y, Minami T, Shimauchi H, Sugawara S. Cleaved inflammatory lactoferrin peptides in parotid saliva of periodontitis patients. *Mol Immunol* 2007;44(7): 1498-1508.
 37. Frioni A, Conte MP, Cutone A, Longhi C, Musci G, di Patti MC, Natalizi T, Marazzato M, Lepanto MS, Puddu P, Paesano R, Valenti P, Berlutti F. Lactoferrin differently modulates the inflammatory response in epithelial models mimicking human inflammatory and infectious diseases. *Biometals* 2014; 27(5): 843-56.
 38. Cutone A, Frioni A, Berlutti F, Valenti P, Musci G, Bonaccorsi di Patti MC. Lactoferrin prevents LPS-induced decrease of the iron exporter ferroportin in human monocytes/macrophages. *Biometals* 2014; 27(5): 807-13.
 39. Rogers A H (editor). *Molecular Oral Microbiology*. Caister Academic Press; 2008.

JO
JOURNAL OF
OSSEointegration



ABBONAMENTO
ANNUALE

3 NUMERI*

25

EURO

ACQUISTABILE SU

www.ariesdue.it

*A partire dal primo numero raggiungibile.

La rivista
degli implantologi

INDICIZZATA IN
Scopus

Google
Scholar

