

ABSTRACT

Denne fokusartikel sammenfatter vores aktuelle viden om det sunde orale mikrobiom og om orale biofilm ved caries, gingivitis og parodontitis. Desuden vil den humane værts indvirkning på udvikling af sygdom i mundhulen blive belyst.

Oral sundhed opretholdes gennem et symbiotisk samspil mellem det orale mikrobiom og den humane vært. Forstyrrelser i det orale økosystem, såsom hyppig indtagelse af sukker eller utilstrækkelig mundhygiejne, kan imidlertid ændre de økologiske forhold, forårsage lokale ændringer i sammensætningen af det orale mikrobiom og dermed føre til udvikling af sygdomme som caries, gingivitis og parodontitis.

Nyere forskningsresultater tyder på, at en persons tilbøjelighed til at udvikle gingivitis og/eller parodontitis ikke kun skyldes mængden af biofilm eller overvægt af specifikke potentielle patogener. Der er snarere tale om, at værtens inflammatoriske respons mod den dentale biofilm og dennes virulensfaktorer påvirker de forskellige kliniske forløb i retning af gingivitis og parodontitis. Caries skyldes gradvise ændringer af det orale mikrobiom med højere forekomst af syredannende og syretolerante bakteriearter, hvor det ligeledes er af stor betydning, at biofilmens ekstracellulære polymere matrix bidrager til at holde et lavt pH og dermed er en essentiel virulensfaktor i cariogene biofilm.

EMNEORD Dental caries | gingivitis | microbiome | oral health | periodontitis



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:

DANIEL BELSTRØM
dbel@sund.ku.dk

Hvordan ser den dentale biofilm ud ved caries, gingivitis og parodontitis? Hvornår bliver biofilmen patogen?

DANIEL BELSTRØM, professor, dr.odont., ph.d., Sektion for Klinisk Oral Mikrobiologi, Odontologisk Institut, Københavns Universitet

JULIA DAVIES, professor, Section for Oral Biology and Pathology, Faculty of Odontology, Malmo University, Sweden

HILKKA PERNU, guest researcher, specialist in clinical dentistry, periodontist, Research Unit of Population Health, University of Oulu and Medical Research Center Oulu, Oulu University Hospital and University of Oulu, Finland

ASBJØRN JOKSTAD, professor, dr.odont., Faculty of Health Sciences, UiT, The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway

SEBASTIAN SCHLAFER professor, dr., Section for Oral Ecology, Cariology, Department of Dentistry and Oral Health, Aarhus University, Denmark

► Accepteret til publikation den 2. juli 2024

[Online før print]

DET SUNDE ORALE MIKROBIOM

Det orale mikrobiom er et af de mest komplekse og mangfoldige i kroppen, idet omkring 700 forskellige bakteriearter er identificeret (1). En vigtig komponent er de orale biofilm, som hæfter sig til de hårde og bløde vævsoverflader, mens saliva indeholder en blanding af bakterier, som er afstødt fra biofilmene. Biofilmdannelsen begynder med adhæsion af primære koloniserer til en spytdriveret pellicel, hvortil andre bakteriearter bindes, hvorefter biofilmene vokser til komplekse økosystemer (2). Syntese af matrixkomponenter bidrager til at stabilisere og beskytte de voksende økosamfund og letter desuden kommunikationen imellem bakterierne. Sammensætningen af modne biofilm er nichespecifik og afspejler en balance mellem de lokale økologiske determinanter (som fx redoxstatus og udbud af næringssubstrater) og de processer, der foregår inde i biofilmen. Det orale mikrobiom begynder at blive dannet hos spædbørn umiddelbart efter fødslen og indeholder i starten kun få arter, som hovedsagelig stammer fra familiemedlemmer. Diversiteten stiger med alderen og tilkomsten af nye ni-

cher, efterhånden som tænderne bryder frem (3). Det orale mikrobiom er ekstremt vigtigt for sundheden, da det spiller en rolle i forsvaret mod kolonisering af eksogene patogener, i immunmodulering og i ernæringsprocesser såsom dannelse af nitrit fra kostens nitrat.

Under sunde forhold domineres orale biofilm af nonmutansstreptokokker og Actinomyces-arter, dvs. bakterier, som er tilpasset til at udnytte saliva som en næringskilde, hvilket skaber en balance mellem vært og mikrobiom, som giver modstandsdygtighed. Denne tilstand betegnes undertiden det dynamiske stabilitetsstadium (4). Biofilmens sammensætning og egenskaber kan imidlertid ændre sig ved længerevarende miljøpåvirkninger, og dette kan eventuelt føre til sygdomme som caries, gingivitis og parodontitis.

VÆRTENS INDVIRKNING PÅ SYGDOMSUDVIKLINGEN

Sammenhængen mellem dental biofilm og lokale sygdomme har været kendt i årtier; men det nøjere samspil mellem biofilmens fænotype og vekselvirkningen mellem sundhed og sygdom afhængigt af værtens temporære eller permanente respons er stadig ukendt. Nogle personer får tandsygdomme på trods af en omhyggelig mundhygiejne, mens andre med utilstrækkelig mundhygiejne går fri af sygdommene (5). Ætiologiske faktorer, som indtil for nylig var ukendte, er blevet identificeret ved hjælp af nye teknologier, der tillader påvisning af en lang række biomarkører og genetiske komponenter fra både vært og mikroorganismer i biopsier og vævsvæskeprøver (6). Det måske mest iøjnefaldende paradigmeskift skal findes i vores indsigt i, hvorfor parodontale sygdomme opstår, og hvorfor nogle personer er mere modtagelige end andre (7). Det er vanskeligt at beskrive de præcise forskelle mellem en patogen og en nonpatogen biofilm, da udvikling af sygdom i høj grad vil afhænge af medfødte værtskarakteristika og livsstilsfaktorer (8). Mikrobiomet i de subgingivale pocher ser forskelligt ud ved forskellige grader af sundhed. Ved sunde forhold er immunsystemet i balance mellem immunologisk aktivering og regulering (9). Insufficient mundhygiejne fører til inflammation og forandringer i immunresponsen, der giver anledning til en begyndende dysbiose, som dog er reversibel. Overgangen til irreversibel dysbiose afhænger både af miljøfaktorer og af værtsfaktorer som genetik, immundefekter, dårlig immunregulering, sygdomstilstande (fx diabetes, stress/depression), alder, rygning, alkoholforbrug og kost (10).

BIOFILM VED CARIES

Med en anslået prævalens på mere end to milliarder tilfælde på verdensplan er ubehandlet caries den hyppigst forekommende biofilmrelaterede sygdom og en af de mest udbredte humane sundhedsudfordringer (11). Der er mange værtsfaktorer, fx spyttets flow og bufferkapacitet, der påvirker sygdommens udbrud og progression; men i bund og grund er caries forårsaget af mikrobiel syreproduktion i dental biofilm. Interaktioner mellem cariogene bakterier og kulhydrater i kosten udløser gentagne pH-fald, som med tiden medfører en gradvis ændring af biofilmens sammensætning og fænotype (4). Den voksende surhed i miljøet fremmer vækst af arter som mutansstrepto-

Klinisk relevans

Orale biofilm bliver patogener på grund af økologiske ændringer, som skyldes værtens kostvaner, mundhygiejne og immunrespons. Sådanne ændringer fører til dysbiose, hvor patogener dominerer og ødelægger det normale gensidige samspil mellem vært og mikrobiom. Cariogene biofilm fremmer vækst af syretolerante bakterier som mutansstreptokokker og laktobaciller. En forøget mængde supragingival biofilm nær tandkødsranden fører til gingivitis, men værtens immunrespons spiller en afgørende rolle i inflammationsforløbet. Den dysbiotiske tilstand kan progrediere til parodontitis, hvor parodontale pocher er hjemsted for komplekse mikrobielle miljøer. Antallet af anaerobe, proteolytiske bakterier stiger under indflydelse af inflammationen og tilførslen af næringsstoffer fra gingivalvæsken.

kokker, bifidobakterier og laktobaciller, der trives ved lavt pH og dermed opnår en selektiv fordel. Kommensale organismer, der indgår i det sunde mikrobiom, tilpasser sig også det sure miljø og udvikler forøget syretolerance og syredannelse (12). Caries er således ikke en infektion med specifikke patogener, men i stedet et resultat af en dysbiose – en ubalance i det orale mikrobiologiske økosystem.

Ud over mikroorganismene består dentale biofilm af en yderst kompleks ekstracellulær matrix, som indeholder et væld af polymerer som fx polysakkarider, glykokonjugater, proteiner, lipider og ekstracellulært DNA (13,14). Polymererne i biofilmens matrix er kraftigt involveret i bakteriernes tilhæftning, biofilmens stabilitet, resistens over for antimikrobielle midler og udvikling og fastholdelse af syrelommer inde i biofilmen (15). Biofilmens matrix er med andre ord en essentiel determinant for virulensen i cariogene biofilm.

BIOFILM VED GINGIVITIS

Siden introduktionen af den eksperimentelle gingivitismodel i 1960'erne har man anset uforstyrret dannelse af supragingival biofilm for en central forudsætning for udvikling af gingivitis (16).

Historisk set har gingivitis været opfattet som den naturlige inflammatoriske reaktion mod supragingival biofilm (17). Studier har vist, at gingivitis ikke kun hænger sammen med forøgede mængder af supragingival biofilm, men også med ændringer i biofilmens sammensætning i form af øget andel af Gram-positive og Gram-negative stave (18,19).

For nylig er der beskrevet forskellige kliniske forløb af gingivitis, idet nogle personer udvikler kraftig gingival inflammation, mens andre kun udviser beskedne tegn på gingivitis. Disse forskellige gingivale inflammationsmønstre kan ikke forklares ud fra den mængde biofilm, der dannes, og den biologiske baggrund for de forskellige kliniske spor er stadig dårligt belyst (20,21).

Nyere forskning peger i retning af, at værtsresponsen er af afgørende betydning for, om gingivitis forbliver en reversibel ►

tilstand, eller om gingivitis progredierer til parodontitis (22). Det er imidlertid stadig uafklaret, om et hurtigt gingivitisrespons prædisponerer for eller beskytter imod progression af gingivitis til parodontitis.

I fremtiden vil påvisning af specifikke biomarkører for svær gingivitis kunne gøre det lettere for klinikerne at identificere patienter med høj risiko for progression fra gingivitis til parodontitis og dermed iværksætte en rettidig forebyggende indsats.

BIOFILM VED PARODONTITIS

Værtens inflammatoriske respons er en væsentlig drivkraft i forbindelse med den dysbiose, der forårsager parodontitis. Øget produktion af proteinholdig gingivalvæske og blod tilvejebringer jern og andre næringsstoffer til de parodontitisassocierede bakterier. Fordybende pocher giver gode livsbetingelser for anaerobe patogener som *Porphyromonas gingivalis*, *Trepomena denticola*, *Tannerella forsythia* og andre Gram-negative ar-

ter. Den samlede virulensbyrde fra hele det mikrobielle miljø er afgørende for udvikling af parodontitis (23). De økologiske ændringer giver en selektiv fordel for fremvækst af en inflammationstolerant (inflammofil), anaerob, proteolytisk, alkalifil og parodontal patogen biofilm (24). De bakteriearter, der indgår, er funktionelt specialiserede og kan koordinere deres aktiviteter via sofistikerede signalbaner, så biofilmens struktur, funktionelle synergi og patogene potentiale opretholdes. Virulensen knytter sig til alle de mikrobielle egenskaber, der kan forøge mikrobiomets patogenitet (10). Inflammation indikerer sygdomsprogression og er en forløber for overvækst af parodontale patogener. I en dysbiotisk subgingival biofilm er de kommensale bakterier reduceret i antal, men ikke elimineret, og efter at inflammationen er opløst, kan en ny symbiose genetableres. Andelen af patogene organismer i subgingival biofilm kan være en relevant biomarkør/prædiktor for lokal sygdomsaktivitet og -progression (22). ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

WHAT DOES DENTAL BIOFILM LOOK LIKE IN CARIES, GINGIVITIS, AND PERIODONTITIS? WHEN DOES THE BIOFILM BECOME PATHOGENIC?

The present review summarises the contemporary knowledge on the healthy oral microbiome and on oral biofilms in caries, gingivitis, and periodontitis. In addition, the influence of the human host on the development of oral disease is highlighted. Oral health is maintained through a symbiotic relationship between the oral microbiome and the human host. Perturbations in the oral ecosystem, however, such as the frequent intake of dietary sugars or insufficient oral hygiene, may change the ecological conditions, induce local compositional changes of the oral microbiota and lead to diseases like dental caries, gingivitis, and periodontitis.

Recent findings suggest that an individual's disposition to the development of gingivitis and/or periodontitis is not a sole consequence of the mere amount of biofilm, nor of the abundance of specific putative pathogens. Rather, different clinically observed trajectories to gingivitis and periodontitis are influenced by the inflammatory response of the host to dental biofilm and associated virulence factors. Dental caries is caused by a gradual shift of the oral microbiota towards acid-producing and acid-tolerance species. Importantly, the extracellular polymeric matrix of dental biofilms contributes to the preservation of low pH and is thus an essential determinant of virulence in cariogenic biofilms.

LITTERATUR

- eHOMD. The extended human oral microbe database, eHOMD. (Set 2024 juli) Tilgængelig fra: URL: <https://www.homd.org/>
- Kolenbrander PE, Palmer RJ Jr, Periasamy S et al. Oral multispecies biofilm development and the key role of cell-cell distance. *Nat Rev Microbiol* 2010;8:471-80.
- Kaan AMM, Kahharova D, Zaura E. Acquisition and establishment of the oral microbiota. *Periodontol* 2000 2021;86:123-41.
- Takahashi N, Nyvad B. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives. *J Dent Res* 2011;90:294-303.
- Colombo APV, Tanner ACR. The role of bacterial biofilms in dental caries and periodontal and peri-implant diseases: a historical perspective. *J Dent Res* 2019;98:373-85.
- Lin Y, Liang X, Li Z et al. Omics for deciphering oral microecology. *Int J Oral Sci* 2024;16:2.
- Slots J. Periodontology: past, present, perspectives. *Periodontol* 2000 2013;62:7-19.
- Scannapieco FA, Dongari-Bagtzoglou A. Dysbiosis revisited: understanding the role of the oral microbiome in the pathogenesis of gingivitis and periodontitis: a critical assessment. *J Periodontol* 2021;92:1071-8.
- Abusleme L, Hoare A, Hong BY et al. Microbial signatures of health, gingivitis, and periodontitis. *Periodontol* 2000 2021;86:57-78.
- Hajishengallis G, Lamont RJ. Polymicrobial communities in periodontal disease: their quasi-organismal nature and dialogue with the host. *Periodontol* 2000 2021;86:210-30.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Oral health. (Set 2024 juli). Tilgængelig fra: URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>
- Boisen G, Davies JR, Neilands J. Acid tolerance in early colonizers of oral biofilms. *BMC Microbiol* 2021;21:45.
- Bowen WH, Burne RA, Wu H et al. Oral biofilms: pathogens, matrix, and polymicrobial

- interactions in microenvironments. *Trends Microbiol* 2018;26:229-42.
14. Dige I, Paqué PN, Del Rey YC et al. Fluorescence lectin binding analysis of carbohydrate components in dental biofilms grown in situ in the presence or absence of sucrose. *Mol Oral Microbiol* 2022;37:196-205.
 15. Kim D, Barraza JP, Arthur RA et al. Spatial mapping of polymicrobial communities reveals a precise biogeography associated with human dental caries. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117:12375-86.
 16. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* (1930) 1965;36:177-87.
 17. Trombelli L, Farina R, Silva CO et al. Plaque-induced gingivitis: case definition and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol* 2018;45 (Supp 20):S44-67.
 18. Nowicki EM, Shroff R, Singleton JA et al. Microbiota and metatranscriptome changes accompanying the onset of gingivitis. *mBio* 2018;9:e00575-18.
 19. Tanner A, Maiden MF, Macuch PJ et al. Microbiota of health, gingivitis, and initial periodontitis. *J Clin Periodontol* 1998;25:85-98.
 20. Bamashmous S, Kotsakis GA, Kerns KA et al. Human variation in gingival inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021;118:e2012578118.
 21. Leite FRM, Nascimento GG, Møller HJ et al. Cytokine profiles and the dynamic of gingivitis development in humans. *J Clin Periodontol* 2022;49:67-75.
 22. Van Dyke TE, Bartold PM, Reynolds EC. The nexus between periodontal inflammation and dysbiosis. *Front Immunol* 2020;11:511.
 23. Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontol* 2000 2020;83:14-25.
 24. Rosier BT, Marsh PD, Mira A. Resilience of the oral microbiota in health: mechanisms that prevent dysbiosis. *J Dent Res* 2018;97:371-80.