

# Fusobacterium nucleatum como patógeno oportunista en la enfermedad periodontal: Revisión de literatura

Cintha Camila Molina<sup>1</sup>  
Dayi Loren Granja<sup>1</sup>  
Julio Cesar Osorio<sup>2</sup>

## Resumen

*Fusobacterium nucleatum* es una de las bacterias presente en los tejidos sanos de la cavidad oral, tractos intestinales y urogenitales, que en condiciones de disbiosis puede llegar a considerarse como un patógeno primordial en la generación tanto de enfermedades intraorales como extraorales. Este patógeno emergente es un bacilo gran-negativo en forma de huso, con ciertas características morfológicas que le permiten actuar como un microorganismo puente en la formación de la placa dental; que en conjunto con sus factores de virulencia y metabolitos tóxicos logra invadir diversas células de tejidos del huésped, destacándose la invasión en células gingivales para la conformación de enfermedades periodontales. Esta revisión de literatura pretende identificar los aspectos relevantes, conocidos sobre *F. Nucleatum* como patógeno oportunista en la cavidad oral, en relación con la enfermedad periodontal.

**Palabras clave:** *Fusobacterium nucleatum*, enfermedades periodontales, factores de virulencia, invasión epitelial.

## Fusobacterium nucleatum as an opportunistic pathogen in periodontal disease: Literature review

## Abstract

*Fusobacterium nucleatum* is one of the bacteria present in the healthy tissues of the oral cavity, intestinal and urogenital tracts, which in conditions of dysbiosis can be considered a primary pathogen in the generation of both intraoral and extraoral diseases. This emerging pathogen is a spindle-shaped gran-negative bacillus, with certain morphological characteristics that allow it to act as a bridging microorganism in the formation of dental plaque; which together with its virulence factors and toxic metabolites manages to invade various cells of host tissues, highlighting the invasion of gingival cells for the formation of periodontal diseases. This literature review aims to identify the relevant aspects known about *F. nucleatum* as an opportunistic pathogen in the oral cavity, in relation to periodontal disease.

**Keywords:** *Fusobacterium nucleatum*, periodontal diseases, virulence factors, epithelial invasion.

Recibido: Noviembre 2021, Aceptado: Noviembre 2021, Publicado: Diciembre 2021.

Citación:

Molina C, Granja D, Osorio JC. Revisión temática de *fusobacterium nucleatum* como patógeno oportunista en la enfermedad periodontal. *Journal Odont Col.* 2021;14(28):49-57

1. Estudiantes de II Semestre de Odontología. Institución Universitaria Colegios de Colombia - UNICOC
2. Biólogo, Magister en ciencias Maestría Ciencias-Biología, Doctorado Ciencias Biomédicas. Docente Institución Universitaria Colegios de Colombia - UNICOC

Autor responsable de correspondencia: Julio César Osorio  
Correo electrónico: [jcosorio@unicoc.edu.co](mailto:jcosorio@unicoc.edu.co)

## Introducción

Las enfermedades periodontales son prevalentes a nivel mundial, aproximadamente un 60% de la población adulta sufre de periodontitis leve, moderada o agresiva. (1) La periodontitis es una enfermedad infecciosa crónica típica causada por el aumento de las bacterias patógenas orales (2). Se caracteriza por la destrucción de la encía, el ligamento periodontal, el cemento y el hueso alveolar. (1) Esta infección polimicrobiana inicia con la invasión de patógenos orales específicos que colonizan las biopelículas de la placa dental en las superficies dentales. Su patogénesis es compleja, y básicamente se produce como resultado de la interacción entre bacterias patógenas y la respuesta inflamatoria del huésped. (1) Se ha encontrado que *Fusobacterium nucleatum* es una de las bacterias presente en los tejidos sanos de la cavidad oral, tractos intestinales y urogenitales, siendo esta una constituyente natural del microbiota en estos sitios. Sin embargo, como se la han aislado con frecuencia en estos mismos tejidos, en periodos en los cuales la enfermedad se encuentra activa, se consideran patógenos oportunistas.(3) En efecto se la relaciona como uno de los organismos patógenos más frecuentes que causan periodontitis, su abundancia se asocia positivamente con la profundidad de la bolsa periodontal, (2) es así como actúa siendo un patógeno puente, transfiriendo patógenos críticos a los sitios infecciosos periodontales, pero también recluta y activa la células del sistema inmune, generando así una mayor destrucción del tejido.(4) En las últimas décadas este patógeno ha llegado a la vanguardia del interés científico, debido a un número creciente de asociaciones con enfermedades extraorales,(3) entre las cuales destacan patologías severas como parto prematuro, apendicitis, endocarditis, abscesos, osteomielitis, cáncer colorrectal entre otras.(5) *F. nucleatum* es un bacilo gramnegativo anaerobio, el cual pertenece a la familia Bacteroidaceae, su morfología es similar a un huso con bordes anteriores romo, fácilmente reconocidos en la microscopia.(5) Por tanto su forma de varilla larga es fundamental para facilitar las relaciones estructurales que son clave para formar biopelículas polimicrobiales en donde se relaciona estrechamente con diversas cepas presentes en la cavidad oral. (3)

En este mismo concepto se ha informado que *F. nucleatum* ejerce efectos patógenos al producir un grupo de factores de virulencia y metabolitos tóxicos, como lipopolisacáridos, porina, propionato de amoníaco(3), como también la producción de enzimas que permiten la desintegración de los componentes proteicos de los tejidos conectivos y además la producción de butirato mediante un proceso de fermentación de la galactosa,(5) el cual actuaría como un irritante tisular que potencia su capacidad infecciosa. Por otra parte, se han demostrado que *F. nucleatum* posee propiedades de adhesión versátiles(2) que le permiten invadir diferentes tipos de células huésped, incluidas las células epiteliales y endoteliales. En este contexto se ha demostrado que la adhesina superficial Fad-A, expresada, desempeña un papel importante en el proceso de unión celular.(6) Por lo cual, es considerada como el mayor factor de virulencia de *F. nucleatum*. (5) Además, se conoce que está altamente conservada en cepas estrictamente orales de este patógeno.(6)

El propósito de esta revisión es brindar una descripción general de lo que se sabe hasta la fecha sobre *F. nucleatum* en general, como su taxonomía y biología, con especial énfasis en su potencial patógeno.

## Características generales de *F. nucleatum*

### Taxonomía

El nombre de *F. nucleatum* proviene de *fusos*: huso y *bacterion*: una varilla pequeña, siendo así una varilla pequeña en forma de huso. El término *nucleatum* se origina en la apariencia nucleada que se observa con frecuencia en las preparaciones de microscopios ópticos y electrónicos debido a la presencia de gránulos intracelulares.(7) Actualmente, las Fusobacterias se dividen en dos familias: las *Leptotrichiaceae*, que incluyen los géneros *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Sebaldella* y *Streptobacillus*, y las *Fusobacteriaceae*, incluyendo los géneros marinos, acuáticos como *Psychrilyobacter*, *Ilyobacter*, *Propionigenium* y *Cetobacterium*; en cambio el género *Fusobacterium* está asociado a animales (3), siendo este el género principal abordado en esta revisión. Entre las especies más importantes del mismo, se pueden mencionar a: *F. necrophorum* (asociado a patología extrabucales), *F. mortiferum* (ratones), *F. simiae* (macacos), *F. equinum*(caballos), *F. spp* (cocodrilos).(5) Asimismo, se ha identificado a *F. nucleatum* como una especie heterogénea con cinco subespecies propuestas (ss), es decir, ss animalis, ss fusiforme, ss nucleatum, ss polymorphum y ss vincentii, cuya prevalencia en la enfermedad varía (8). Estas bacterias poco estudiadas, son Gram-negativas, no formadoras de esporas, generalmente anaerobios no móviles que asumen una forma de varilla cónica (3), y pueden albergar capacidades metabólicas únicas que se describirán posteriormente en un apartado.

### Morfología

La mayoría de las *F. nucleatum* son células de 5 a 10  $\mu\text{m}$  de largo y con extremos puntiagudos.

Se ha logrado determinar que esta bacteria oportunista, ocasionalmente, se encuentra envuelta por una capsula de mucopolisacárido de un espesor variable(7), el cual representa un factor importante en su capacidad patogénica. Pero también, al igual que cualquier otra bacteria gram-negativa *F. nucleatum* posee una membrana externa asimétrica, que consta de fosfolípidos, lipoproteínas, proteínas y lipopolisacáridos (LPS). El LPS de las cepas orales de *F. nucleatum* consiste en un componente típico: lípido A, unido a un polisacárido 3-desoxio-ácido manooctilosónico. En tal sentido, se ha logrado identificar seis quimiotipos, de *F. Nucleatum*, de acuerdo con la composición de este LPS (8). Además, cuenta con un espacio periplásmico (P), compuesto de una capa fina de peptidoglucanos basados en enmeso-lantionina. En microscopía electrónica se ha logrado observar que este espacio es el encargado de separar la membrana externa (OM) de la interna citoplasmática (CM) (7).



Figura 1. Representación gráfica de *F. nucleatum*

### Componentes estructurales

Existen ciertas observaciones que indican en *F. nucleatum*, la presencia de fimbrias pilus-like, las cuales hacen referencia a fimbrias parecidas a pelos como los conocidos pili; relacionados con su capacidad de adherencia (7). No obstante, en estudios más recientes no se ha verificado que este fenómeno; lo que sugiere que esta bacteria no posee ni fimbrias, pili o flagelos (9).

### Mecanismos patogénicos

#### Factores de virulencia

De *F. nucleatum* se conocen diversos factores que le permiten ejercer su capacidad virulenta, cuando el hospedador se encuentra en condiciones de disbiosis.

#### Lipopolisacáridos

Los lipopolisacáridos (LPS) son macromoléculas compuestas por lípidos y azúcares, que se ubican en la membrana externa de *F. nucleatum*, los cuales funcionan como endotoxinas (5). Asimismo, se ha logrado identificar que este LPS está compuesto por un oligosacárido central de ácido siálico, del cual aún no se ha descrito su función específica, pero se cree que puede interferir en la respuesta inmune; debido a que es capaz de bloquear el ataque del complemento sérico(10). Este último, corresponde a la acción del sistema del complemento que busca lisar a la bacteria mediante la formación de un poro que no le permite controlar la osmosis, por lo cual estalla. En este mismo contexto, se ha evidenciado que estos LPS, son capaces de unirse a la hidroxiapatita, esto demuestra su capacidad de desempeñar un papel en la adhesión no solo al epitelio sino también a la superficie de los dientes, incluido el cemento radicular. (7)

#### Adhesinas

Las adhesinas son proteínas ubicadas en la superficie de las bacterias que median su unión a sustratos específicos como primer paso en la colonización (11). *F. nucleatum* codifica va-

rias adhesinas para interacciones entre especies, incluyendo Fap2, FadA RadD y aid1(8). Hasta la fecha se ha identificado a la adhesina FadA, como el factor de virulencia mejor caracterizado en *F. nucleatum* (12). FadA existe en dos formas, la pre-FadA intacta que consiste en 129 residuos de aminoácidos (aa) y la FadA madura secretada (mFadA) que consiste en 111 residuos de aa (13). Pre-FadA y mFadA forman un complejo activo, FadAc, para la unión e invasión de células huésped. En efecto, esta adhesina representa un marcador diagnóstico potencial para la detección específica de *F. nucleatum* y *F. periodonticum*, debido a que esta codificada de forma única por estas dos especies (14). Por otra parte, se ha logrado detectar una mayor frecuencia de la misma, en la placa dental de pacientes que presenta gingivitis y periodontitis (15). En segunda instancia, la adhesina RadD juega un papel fundamental en el mecanismo coagregativo de *F. nucleatum*, ya que le permite funcionar como organismo puente en la placa dental, debido a que tiene la capacidad de unirse a la adhesina estreptocócica SpaP de *Streptococcus mutans* y posteriormente con *Porphyromonas gingivalis* (3). (Figura 2)

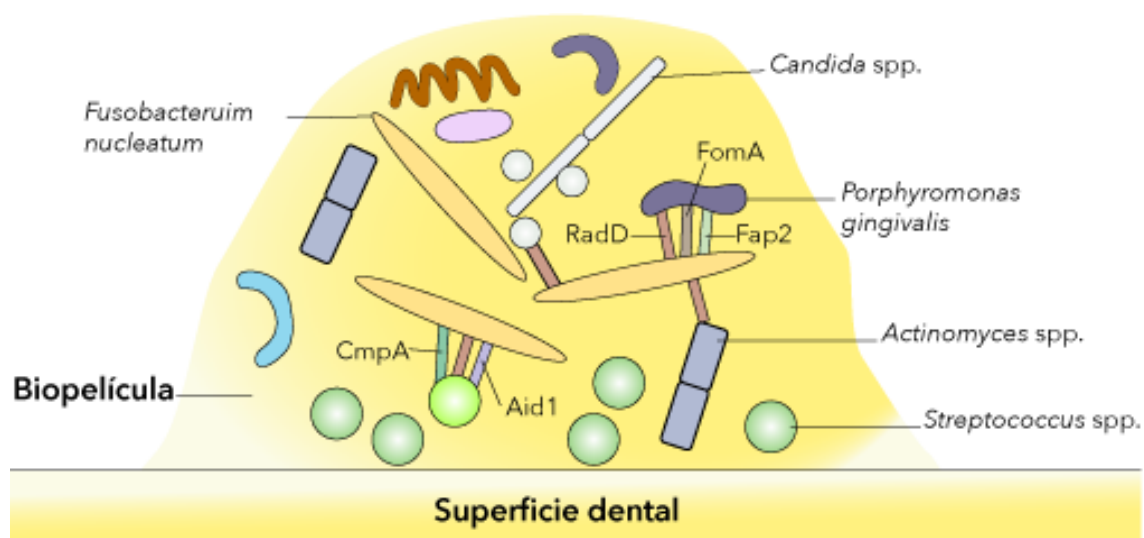


Figura 2. Papel de *F. nucleatum* en la organización del biofilm dental (3)

### Enzimas hidrolíticas y proteolíticas

*F. nucleatum* es capaz de producir hialuronidasa y condroitinasa, cuya principal función es la degradación de la matriz del tejido conectivo invadido, sin embargo se ha identificado que esta capacidad es limitada, debido a que depende del suministro de aminoácidos proporcionados por diferentes bacterias proteolíticas.(7) Asimismo, produce proteasas como una enzima tipo tripsina, elastasas, dipeptidil-peptidasa o aminopeptidasas, que degradarían proteínas o sustratos proteicos. Induciendo así un daño en el tejido del huésped, que le permita la su posterior invasión y propagación. (12) Figura 3. Papel de *F. nucleatum* en la organización del biofilm dental (3)

### Proteína FormA

Es una porrina ubicada en la membrana externa de la pared celular, con un peso molecu-

lar de 40 kDa. Participa activamente en los mecanismos de congregación bacteriana y la formación de la biopelícula microbiana (3) La FomA se une a la estaterina, una proteína salival que se adhiere muy bien a la superficie dura como el esmalte dental, su capacidad de unirse a un aminoácido específico de estaterina YQPVPE podría conducir, la adhesión, colonización e interacción con bacterias tempranas y tardías formadoras del biofilm dental. (1) Asimismo, se ha identificado que su presencia induce un incremento de anticuerpos Ig A mucosal y de Ig G (16).

### Metabolismo

En *F. nucleatum* se han descrito distintas vías de fermentación, entre las cuales destacan principalmente el metabolismo de péptidos, glutamato, histidina y lisina, las cuales coinciden en su producto de desecho (7). En efecto, se conoce que este patógeno mediante la acción de enzimas, tales como glutamina deshidrogenasa y 2-oxoglutarato reductasa, tiene la capacidad de metabolizar a diversas glucosas, siendo estas su principal de energía, para así lograr producir ciertos ácidos como los butíricos o acéticos, en su defecto, que funcionarían como irritantes tisulares; permitiéndole aumentar su capacidad patogénica (5).

### Capacidad coagregativa

Estudios previos han demostrado que las cepas de *F. nucleatum* contienen uno de al menos dos tipos diferentes de receptores de mazorca de maíz (17). Las formaciones de mazorcas de maíz son congregaciones bacterianas específicas. Que se encuentran en la superficie de maduración de los dientes humanos placa. Están compuestas por un centro en forma de varilla o Bacteria filamentosa, la cual correspondería a *F. nucleatum*, que se encuentra rodeada de estreptococos unidos (2). Estos coagregados son estructuras altamente ordenadas y generalmente se componen del par grampositivo *Bacterium nema matruchotii*-*Streptococcus sanguis* o el par gramnegativo-grampositivo *Fusobacterium nucleatum*-*S. sanguis* (10). En esta coagregación participan principalmente la expresión de adhesinas descritas previamente en este documento, evidenciándose así un papel crucial para la formación del biofilm dental.

## Fusobacterium nucleatum como agente patogénico

### Invasión de las células huésped

Solo algunas especies de *Fusobacterium* pueden invadir las células huésped de forma independiente, a los cuales se les conoce como invasores activos, mientras que otras requieren organismos ayudantes, coinfección con virus o integridad mucosa comprometida, denominados invasores pasivos (18). La adhesina FadA fue previamente identificada como un factor importante en la invasión activa (19) se ha identificado en varias especies de *Fusobacterium* que invaden activamente. Por otra parte, se encontró que los dominios MORN2 eran el dominio más ampliamente enriquecido entre los invasores activos (18).

En segunda instancia, se ha logrado identificar que *F. nucleatum* tiene la capacidad de invadir diversas células que conforman los tejidos humanos (3). Tales como, células epiteliales gingivales (GECs), polimorfonucleares y mononucleares de la sangre, epitelio de intestino grueso, macrófagos, células NK, células T, queranocitos, células colónicas y placentaria entre otros (13). En las células epiteliales gingivales (GECs), *F. nucleatum* puede activar respuestas inmunes innatas y promover la secreción de citoquinas proinflamatorias y metaloproteinasas de matriz (MMPs), que finalmente juegan un papel crucial en la destrucción de los tejidos de soporte periodontal, con lo cual contribuye a al desarrollo de la periodontitis (1).

### Capacidad inductora-inflamatoria

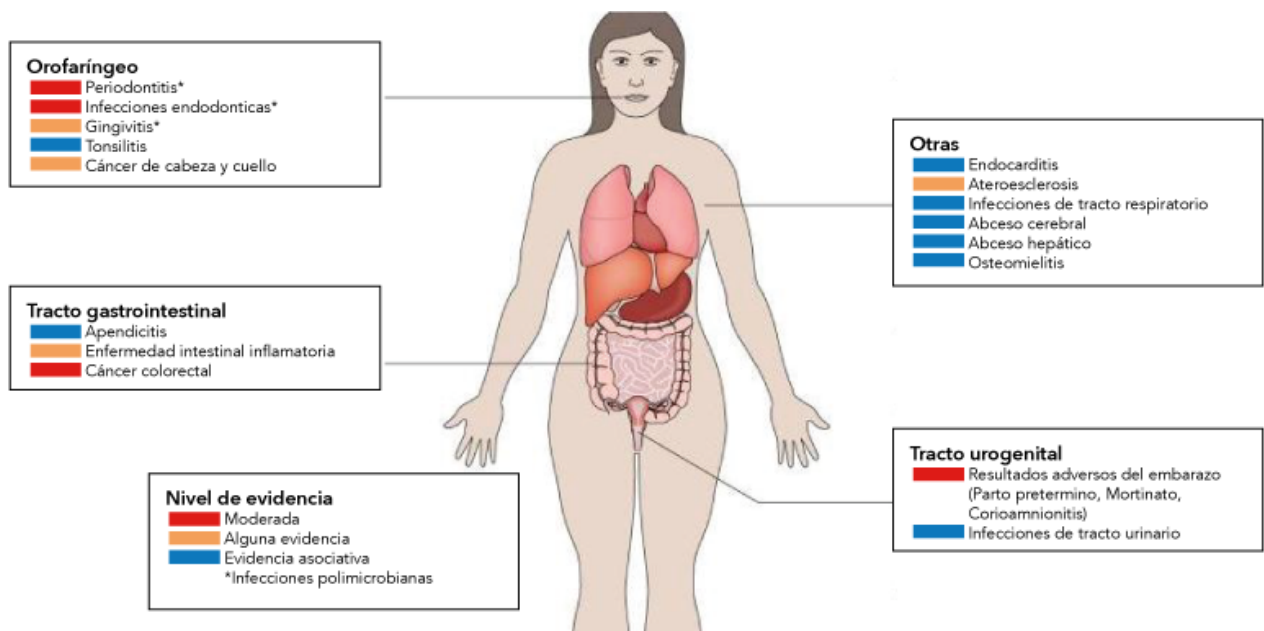
*F. nucleatum* provoca una variedad de respuestas del huésped.(7) Induce b-defensina 2 humana a partir de células epiteliales orales a través de FAD-I, estimula los factores pre-disponentes a la aterosclerosis por GroEL, así como también activa la apoptosis linfocítica por Fap2 y RadD (19).

En otro contexto *F. nucleatum*, específicamente, puede inducir la expresión del péptido antimicrobiano  $\beta$ -defensina 2 y citoquinas proinflamatorias, incluyendo IL-6 e IL-8, en el epitelio oral(2). Tal inflamación contribuye a la progresión de la enfermedad en un modelo de tumor génesis oral. En estos entornos patogénicos, *F. nucleatum* influye en la función de las células inmunes, como las células mieloides, en las que activa NF- $\kappa$ B, lo que resulta en la producción de TNF (5).

### Capacidad de diseminación a distancia

Mientras que *F. nucleatum* tiene una relación mutualista con los otros miembros del microbiota oral, sus interacciones con los tejidos humanos ya sean orales o extraorales, abarcan desde la naturaleza neutra hasta la patógena.(3) La contribución de *F. nucleatum* a las enfermedades extraorales sigue siendo más bien mecanicistamente especulativa. Aunque, *F. nucleatum* se ha aislado de muestras clínicas en una variedad de enfermedades, incluida la apendicitis, abscesos cerebrales, osteomielitis, pericarditis y resultados adversos del embarazo como corioamnionitis (3), el papel de *F. nucleatum* en estas patologías sigue sin estar claro. Por otra parte, se han obtenidos resultados adversos en el embarazo, como las infecciones placentarias y el parto prematuro, siendo estas unas de las enfermedades extraorales con más datos que respaldan el papel de *F. nucleatum* como impulsor o agente causal de la enfermedad (12) (Figura 3).

Además, análisis profundos revelaron que *F. nucleatum* emite señales específicas para la formación de tejidos de cáncer colorrectal. Por otra parte, en estudios recientes se logró examinar diferentes tipos de cánceres como lo son el cáncer oral, de cabeza y cuello, esofágico, cervical (3).

Figura 3. Enfermedades intra y extraorales relacionadas con *F. nucleatum* (3)

## Conclusiones

En conclusión, *F. nucleatum* puede constituir una parte considerable de la flora subgingival de la gingivitis en niños y adultos y de la periodontitis en jóvenes y adultos. Debido a que exhibe diversas actividades biológicas, en donde participan primordialmente sus factores de virulencia, se le ha podido identificar como la principal etiología de la inflamación gingival y las enfermedades bucales. Así mismo, según la capacidad que posee de participar en una amplia gama de congregaciones en la formación de biofilm dental, se le ha caracterizado ser una de las bacterias más frecuentemente aisladas en la placa de sitios sanos, que a su vez puede presentar un aumento de aproximadamente 10 veces en muestras de placa de sitios periodontalmente enfermos. De igual manera, este patógeno emergente juega un papel importante también en infecciones graves en otras partes del cuerpo. Por tanto, una identificación precisa de las especies fusobacterianas es de gran importancia no sólo por razones taxonómicas sino también para el tratamiento adecuado frente a las diversas infecciones que puede generar.

## Referencias bibliográficas

- Kang W, Jia Z, Tang D, Zhang Z, Gao H, He K, et al. Fusobacterium nucleatum Facilitates Apoptosis, ROS Generation, and Inflammatory Cytokine Production by Activating AKT/MAPK and NF- $\kappa$ B Signaling Pathways in Human Gingival Fibroblasts. García-Giménez JL, editor. Oxid Med Cell Longev [Internet]. 2019;2019:1681972. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/1681972>
- Kang W, Ji X, Zhang X, Tang D, Feng Q. Persistent Exposure to Fusobacterium nucleatum Triggers Chemokine/Cytokine Release and Inhibits the Proliferation
- and Osteogenic Differentiation Capabilities of Human Gingiva-Derived Mesenchymal Stem Cells. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 17 de diciembre de 2019;9:429. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31921705>
- Brennan CA, Garrett WS. Fusobacterium nucleatum — symbiont, opportunist and oncobacterium. Nat Rev Microbiol [Internet]. 1 de marzo de 2019 [citado 9 de noviembre de 2021];17(3):156. Disponible en: [/pmc/articles/PMC6589823/](https://www.nature.com/articles/s41579-019-0233-3)
- Kang W, Jia Z, Tang D, Zhao X, Shi J, Jia Q, et al. Time-Course Transcriptome Analysis for Drug Repositioning in Fu-

- sobacterium nucleatum-Infected Human Gingival Fibroblasts. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2019;7:204. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcell.2019.00204>
6. Ramos D, Maita L, Piscoche C. Fusobacterium nucleatum un comensal puente con otros microorganismos patógenos de la periodontitis. *Kiru* [Internet]. 2020;17(4):230–6. Disponible en: <https://www.aulavirtualusmp.pe/ojs/index.php/Rev-Kiru0/article/view/2022/2188>
  7. Fardini Y, Wang X, Témoin S, Nithianantham S, Lee D, Shoham M, et al. Fusobacterium nucleatum adhesin FadA binds vascular endothelial cadherin and alters endothelial integrity. *Mol Microbiol*. 2011;82(6):1468–80.
  8. Bolstad AI, Jensen HB, Bakken V. Taxonomy, biology, and periodontal aspects of Fusobacterium nucleatum. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9(1):55–71.
  9. Han YW. Fusobacterium nucleatum: a commensal-turned pathogen. *Curr Opin Microbiol* [Internet]. 2015/01/08. febrero de 2015;23:141–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25576662>
  10. Andrés I, Morgado F. Caracterización del Quorum Sensing mediado por AI-2 en Fusobacterium nucleatum. 2017;
  11. Vinogradov E, St. Michael F, Homma K, Sharma A, Cox AD. Structure of the LPS O-chain from Fusobacterium nucleatum strain 10953, containing sialic acid. *Carbohydr Res*. 22 de febrero de 2017;440–441:38–42.
  12. J DZ, J YF, S MR, C ÁR, C RL, R VA. Virulencia y variabilidad de Porphyromonas gingivalis y Aggregatibacter actinomycetemcomitans y su asociación a la periodontitis. 2012;1–6. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/piro/v5n1/art07.pdf>
  13. Han YW. Fusobacterium nucleatum interaction with host cells-Oral microbial communities: genomic inquiry and interspecies communication. ASM Press Washington, DC, USA; 2011.
  14. Xu M, Yamada M, Li M, Liu H, Chen SG, Han YW. FadA from Fusobacterium nucleatum utilizes both secreted and nonsecreted forms for functional oligomerization for attachment and invasion of host cells. *J Biol Chem*. 2007;282(34):25000–9.
  15. Ikegami A, Chung P, Han YW. Complementation of the fadA mutation in Fusobacterium nucleatum demonstrates that the surface-exposed adhesin promotes cellular invasion and placental colonization. *Infect Immun*. 2009;77(7):3075–9.
  16. Liu P, Liu Y, Wang J, Guo Y, Zhang Y, Xiao S. Detection of fusobacterium nucleatum and fadA adhesin gene in patients with orthodontic gingivitis and non-orthodontic periodontal inflammation. *PLoS One*. 2014;9(1):e85280.
  17. Ribeiro-Ribas RN, Carvalho MAR De, Vieira CA, Nio ACMA, Es PPM, Mendes EN, et al. Purification and partial characterization of a bacteriocin produced by an oral Fusobacterium nucleatum isolate.
  18. Kaufman J, DiRienzo JM. Isolation of a corn-cob (coaggregation) receptor polypeptide from Fusobacterium nucleatum. *Infect Immun*. 1989;57(2):331–7.
  19. Manson McGuire A, Cochrane K, Griggs AD, Haas BJ, Abeel T, Zeng Q, et al. Evolution of invasion in a diverse set of Fusobacterium species. *MBio* [Internet]. 4 de noviembre de 2014;5(6):e01864–e01864. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>