

# Mecanismos de Acción de la Microbiota Oral en el Desarrollo del Cáncer. Revisión Sistemática Exploratoria

Action Mechanisms of the Oral Microbiota in the Development of Cancer. Scoping Review

Consuelo S. López<sup>1</sup>; Florencia P. Romero<sup>1</sup> & Marcelo R. Sánchez<sup>2</sup>

LÓPEZ, C. S.; ROMERO, F. P. & SÁNCHEZ, M. R. Mecanismos de acción de la microbiota oral en el desarrollo del cáncer. Revisión sistemática exploratoria. *Int. J. Odontostomat.*, 16(4):532-539, 2022.

**RESUMEN:** En esta revisión sistemática exploratoria, presentamos la evidencia registrada en la literatura, de que la microbiota oral puede generar una acción carcinogénica, actuando a través de tres mecanismos principales: sobre el medio extracelular, activando vías de señalización intracelular y/o generando acción directa sobre el DNA, y que las principales bacterias estudiadas corresponden a *Fusobacterium nucleatum* y *Porphyromona gingivalis*. En la actualidad hay evidencia suficiente acerca de la asociación entre microbiota oral y distintos tipos de cáncer, sin embargo, no hay gran conocimiento de los mecanismos por los cuales esta microbiota participa en su desarrollo. Presentamos una recopilación de los diversos mecanismos de acción que utilizan las bacterias de la cavidad oral en el proceso de carcinogénesis en cuatro tipos diferentes de cáncer. Es de gran importancia aumentar el conocimiento acerca del rol etiológico de la microbiota oral en el desarrollo de la enfermedad de cáncer debido a que se establecería como un nuevo agente carcinogénico y su conocimiento podría ser utilizado como una herramienta valiosa en la detección y tratamiento de esta enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** carcinogénesis, cavidad oral, microbiota.

## INTRODUCCIÓN

La microbiota es un ecosistema complejo de microorganismos formado por bacterias, virus, protozoos y hongos que residen en diferentes hábitats del cuerpo (Pascale *et al.*, 2018). Las comunidades microbianas crean una relación biológica única denominada simbiosis, realizando algunas funciones indispensables, que definen y contribuyen a la fisiología del anfitrión (Dekaboruah *et al.*, 2020).

Nuestro microbioma se distribuye por los distintos compartimentos del cuerpo humano, variando su composición entre cada individuo. La mayor diversidad microbiana corresponde al tracto gastrointestinal, donde se estima que existen alrededor de 1000 especies bacterianas, y a la cavidad oral, con una estimación de 700 especies (Chimenos-Küstner *et al.*, 2017; Lucas *et al.*, 2017), las que colonizan las superficies duras de los dientes en forma de biopelícula (Jia *et*

*al.*, 2018) y los tejidos blandos de la mucosa oral (Kilian *et al.*, 2016). Está conformada principalmente por bacterias, destacando los géneros *Streptococcus*, *Prevotella* y *Veillonella* que comprenden el 70% (Le Bars *et al.*, 2017). Esta microbiota juega un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis oral, previniendo y protegiendo a la cavidad oral del desarrollo de enfermedades (Jia *et al.*, 2018). Un desequilibrio en este ecosistema oral se ha visto asociado a numerosas enfermedades tanto orales (Schwabe & Jobin, 2013) como extraorales, entre ellas, alteraciones inmunológicas, endocrinas, neurológicas, digestivas, cardiovasculares y particularmente neoplásicas (Kumar, 2013).

La relación entre cáncer y microbiota es compleja. Aunque el cáncer es generalmente considerado como una enfermedad multifactorial, donde la genética

<sup>1</sup> Escuela de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Talca, Chile.

<sup>2</sup> Escuela de Odontología, Departamento de Estomatología, Unidad de Patología y Medicina Oral, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Talca, Chile.

se suma a factores ambientales, los microorganismos estarían implicados en el desarrollo de un 20% de ellas (Schwabe & Jobin, 2013). Los microbios presentes en las mucosas pueden convertirse en un agente más de la carcinogénesis o ser parte del microambiente tumoral de las neoplasias malignas, afectando su desarrollo, crecimiento y diseminación (Schwabe & Jobin, 2013).

Muchos estudios han demostrado que dos especies periodontopatógenas orales como *Fusobacterium nucleatum* y *Porphyromona gingivalis* desempeñan un papel importante en el desarrollo de la carcinogénesis oral, colorrectal y pancreática. Así también se han relacionado *Veillonella*, *Porphyromonas*, *Clostridium*, con lesiones potencialmente malignizantes (Ibieta-Zarco *et al.*, 2019). Los posibles mecanismos de virulencia bacteriana hacen énfasis en la colonización microbiana, la diseminación sistémica y la inducción de respuestas inflamatorias del huésped, lo cual los puede convertir en factores carcinogénicos (Zerón y Gutiérrez de Velasco & Pórras Lira, 2016).

En los últimos años, un número creciente de estudios indica que la microbiota oral podría estar involucrada en el desarrollo de tumores primarios fuera de la región de la cabeza y el cuello (Mascitti *et al.*, 2019). En la literatura se puede encontrar una gran cantidad de artículos que asocian a la microbiota oral con la enfermedad de cáncer, sin embargo, existe menos evidencia acerca de los mecanismos carcinogénicos específicos que utilizan los microorganismos de la cavidad oral para el desarrollo de dicha enfermedad (Mascitti *et al.*, 2019).

El objetivo de este estudio es determinar los diversos mecanismos por los cuales las bacterias orales, pueden participar en el desarrollo y evolución del cáncer en el ser humano. Esto se desarrollará a través de una revisión narrativa de la literatura tipo Scoping review

## MATERIAL Y MÉTODO

**Diseño de estudio.** Realizamos un estudio descriptivo de la literatura, tipo Revisión Sistemática Exploratoria (Scoping Review) en base al protocolo PRISMA Scr (Tricco *et al.*, 2018).

**Base de datos.** Se usaron las bases de datos Pubmed, Web of Science y Scopus.

**Búsqueda electrónica.** Realizamos una búsqueda avanzada de la literatura la cual incluía artículos desde el año 2012 hasta el año 2020. Nuestra estrategia de búsqueda para el metabuscador Pubmed fue: ("Microbiota"[Mesh]) AND ("Mouth"[Mesh]) OR ("Bacteria"[Mesh]) OR ("Mycobiome"[Mesh]) OR ("Virome" [Mesh]) NOT (gut microbiota [Mesh Terms]) AND ("Neoplasms"[Mesh]) AND ("Behavior and Behavior Mechanisms"[Mesh]) y para la búsqueda en los otros metabuscadores fue Oral AND Microbiota OR Microbioma AND Cancer OR Neoplasms y Microbiota Oral and Cancer (all fields) en Scopus y Web of Science, respectivamente.

**Criterios de inclusión.** Se incluyeron artículos desde el año 2012, sin restricción de idioma, estudios de revista con índice de impacto Q1 y Q2, estudios observacionales de tipo caso y control, realizados en cultivos celulares de humanos y animales.

**Criterios de exclusión.** Se excluyeron todas las revisiones tipo review, estudios de asociación entre microbiota oral y cáncer, estudios que involucraban bacterias que no forman parte de la microbiota oral y aquellos estudios de cáncer con escaso número de artículos.

**Selección y clasificación de artículos.** La selección de artículos fue realizada de forma independiente por ambas investigadoras en base a diagrama de flujo PRISMA Scr (Tricco *et al.*). En una primera instancia se seleccionó según título, resumen y texto completo. En caso de diferencias, se incluyó a un tercer investigador, para llegar a consenso. Los artículos seleccionados fueron clasificados en un documento de Excel, para posteriormente realizar el análisis de texto completo y tener un registro del número de artículos obtenidos.

**Análisis de validez interna para los artículos seleccionados.** Se realizó tabla de validez interna para verificar, de manera directa, la calidad de la metodología desarrollada en cada uno de los estudios seleccionados. Para ello se simplificó el protocolo de calidad propuesto en el artículo de "Guía de lectura crítica de estudios observacionales en epidemiología", seleccionando las dimensiones y preguntas, que permitieran evaluar de manera más efectiva los artículos seleccionados (Ciapponi, 2010).

**Análisis de variables.** Se determinaron 4 tipos de cáncer y en cada uno de ellos determinamos 3 sitios de acción: "Medio extracelular" lo cual indica todas las modificaciones que las bacterias realizan fuera de la cé-

lula y que tiene implicancias en el desarrollo del cáncer; "Vías de señalización" donde determinamos todas las interacciones que las bacterias realizan con receptores de membrana o vías de segundos mensajeros hasta llegar a interactuar con un factor de transcripción a nivel nuclear; "DNA" donde determinamos las interacciones que las bacterias desarrollan directamente con la hebra de DNA o sus proteínas asociadas (mecanismos epigenéticos) (Hanahan & Weinberg, 2011).

## RESULTADOS

**Resultados de la búsqueda.** Obtuvimos un total de 812 artículos de los cuales 97 cumplieron con los criterios de búsqueda. Una vez eliminados los duplicados, quedaron 73 artículos. Posteriormente evaluamos el contenido según título, abstract y texto completo y seleccionamos 31 artículos para ser analizados. Todos los artículos seleccionados se transfirieron a un software de gestión de referencias (EndNote, X8 Thomson Reuters) (Fig. 1).

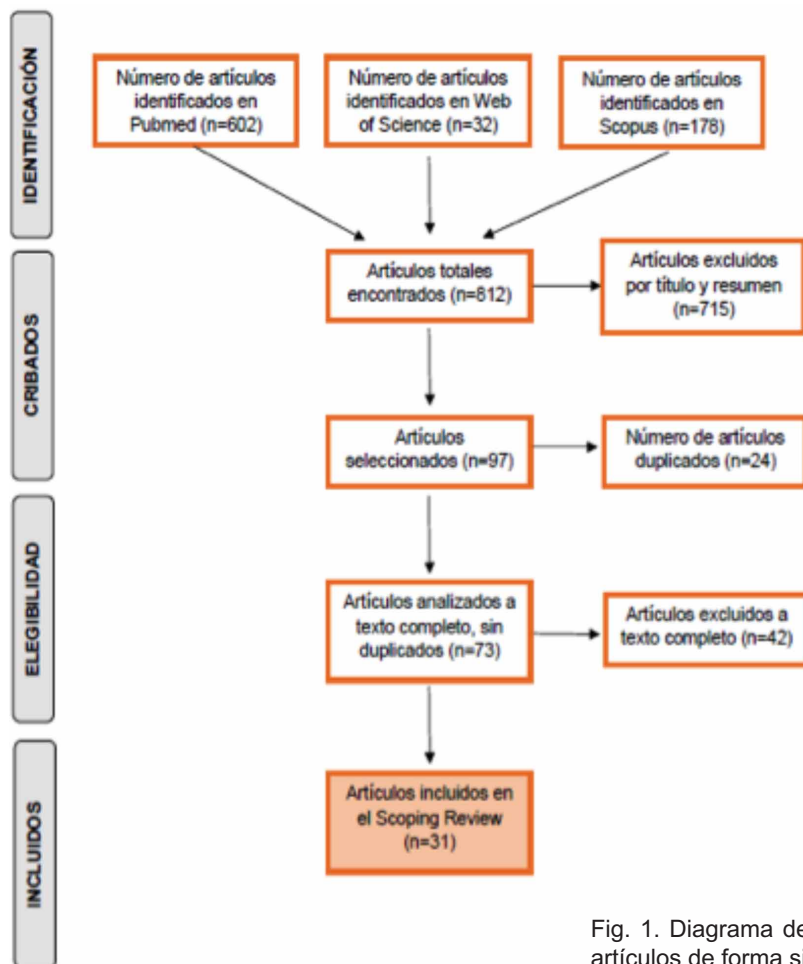


Fig. 1. Diagrama de Flujo PRISMA Scr. Para la selección de artículos de forma sistematizada y libre de sesgos.

**Análisis bibliométrico.** Entre los años 2012 - 2014 se publicaron 4 de nuestros artículos seleccionados (12,9%), entre 2015 - 2017 encontramos 13 artículos (41,9%) y entre los años 2018 - 2020 se publicaron 14 artículos (45,1%). Los países con mayor número de publicaciones corresponden a EEUU y China, representando un 51,4% de la totalidad de los artículos incluidos. En cuanto al cuartil de las revistas en las que se publicaron los artículos seleccionados, aproximadamente el 84% corresponden a revistas Q1, lo que supone, de manera indirecta, resultados confiables para ser analizados. Los estudios seleccionados han realizado su investigación en células humanas en 71,4% y en estudios animales un 28,5% (Tabla I).

**Calidad metodológica en base a instrumento validado.** Luego de aplicada la guía simplificada de validez interna a cada artículo, determinamos que 29 de ellos (93%) posee una alta calidad metodológica y solo 2 (7%), presentaron mediana calidad. Estos resultados determinan una alta confiabilidad de los artículos seleccionados, lo cual redundará en los resultados que obtendremos en nuestro estudio.

**Análisis del objetivo de los artículos científicos.** Los estudios tenían como objetivo determinar los mecanismos de acción de la microbiota oral en la carcinogénesis de 4 tipos de cáncer.

**Resultados del análisis de variables.** Según la información obtenida, determinamos cuatro tipos de cáncer (variable principal): oral, colon, páncreas y de esófago, siendo estos los más estudiados. Dividimos los tipos de cáncer junto a las variables secundarias que encontramos en los artículos y que corresponden al tipo de bacteria estudiada y los sitios de acción de la bacteria; medio extracelular, vías de segundos mensajeros y DNA (Tabla II).

Tabla 1. Artículos incluidos.

Relationship between Fusobacterium Nucleatum inflammatory mediators and microRNAs in colorectal carcinogenesis	CCR	Proença et al. (2018)	2018	Brasil	Q1
Fusobacterium Nucleatum as a prognostic marker of colorectal cancer in a Japanese population	CCR	Yamaoka et al. (2018)	2017	Japón	Q1
Fusobacterium Nucleatum associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome	CCR	Fianagan et al. (2014)	2014	República Checa, Alemania e Irlanda.	Q1
Fusobacterium Nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-Cadherin/ $\beta$ -Catenin signaling via its Fad A adhesin	CCR	Rubinsteh et al. (2013)	2013	EE. UU	Q1
Fusobacterium Nucleatum and T-cells in colorectal carcinoma	CCR	Mima et al. (2015)	2016	EE. UU	Q1
Association of Fusobacterium Nucleatum with clinical and molecular features in colorectal serrated pathway	CCR	Ito et al. (2015)	2015	Japón	Q1
Berberine may rescue Fusobacterium Nucleatum-induced colorectal tumorigenesis by modulating the tumor microenvironment	CCR	Yu et al. (2015)	2015	China	Q2
Fusobacterium Nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor immune microenvironment	CCR	Kostic et al. (2013)	2013	EE. UU	Q1
Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study	CP	Fan et al. (2018)	2016	EE. UU	Q1
Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer	CP	Farrell et al. (2012)	2012	EE. UU	Q1
Enrichment of oral microbiota in early cystic precursors to invasive pancreatic cancer	CP	Gaiser et al. (2019)	2019	Suecia	Q1
Intracellular Porphyromonas gingivalis Promotes the Tumorigenic Behavior of Pancreatic Carcinoma Cells.	CP	Gnanasekaran et al. (2020)	2020	EE. UU	Q1
Lactobacillus Attenuate the Progression of Pancreatic Cancer Promoted by Porphyromonas Gingivalis in K-rasG12D Transgenic Mice	CP	Chen et al. (2020)	2020	Taiwán	Q1
Characterization of Oral Microbiome and Expression of Potential Biomarkers in Patients with Pancreatic Cancer	CP	Sun et al. (2020)	2020	China	Q2
Association of Fusobacterium species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis	CP	Mitsuhashi et al. (2015)	2015	Japón	Q2
Porphyromonas gingivalis promotes progression of esophageal squamous cell cancer via TGF $\beta$ -dependent Smad7/AP1/TAZ signaling	CE	Qi et al. (2020)	2020	China	Q1
Presence of Porphyromonas gingivalis in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer	CE	Gao et al. (2016)	2016	China	Q2
Human Microbiome Fusobacterium in Esophageal Cancer Tissue Is Associated with Prognosis	CE	Yamamura et al. (2016)	2016	Japón	Q1
Periodontal pathogens are a risk factor of oral squamous cell carcinoma, independent of tobacco and alcohol and human papillomavirus	CO	Ganly et al. (2019)	2019	EE. UU	Q1
Alterations in oral bacterial communities are associated with risk factors for oral and oropharyngeal cancer	CO	Börjgen et al. (2017)	2017	EE. UU	Q1
Inflammatory bacteriome featuring fusobacterium Nucleatum and pseudomonas aeruginosa identified in association with oral squamous cell carcinoma	CO	Al-Helshi et al. (2017)	2017	Arabia Saudita	Q1
Microbial communities associated with primary and metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a high fusobacterial and low streptococcal signature	CO	Shin et al. (2017)	2017	EE. UU	Q1
Compositional and functional variations of oral microbiota associated with the mutational changes in oral cancer	CO	Yang et al. (2018b)	2018	Taiwán	Q1
Oral microbiota community dynamics associated with oral squamous cell carcinoma staging	CO	Yang et al. (2018a)	2018	Taiwán	Q1
The interplay between oral microbiome, lifestyle factors and genetic polymorphisms in the risk of oral squamous cell carcinoma	CO	Hsiao et al. (2018)	2018	Taiwán	Q1
Porphyromonas gingivalis Promotes 4-Nitroquinoline-1-oxide-induced oral carcinogenesis with an alteration of fatty acid metabolism	CO	Wu et al. (2018)	2018	China	Q1
Increased virulence of the oral microbiome in oral squamous cell carcinoma revealed by metatranscriptome analysis	CO	Yost et al. (2018)	2018	EE. UU	Q1
The oral mouse microbiome promotes tumorigenesis in oral squamous cell carcinoma	CO	Stasheko et al. (2019)	2019	EE. UU	Q1
Periodontal pathogens Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium Nucleatum promote tumor progression in a oral-specific chemical carcinogenesis model	CO	Binder Gallimidi et al. (2015)	2015	Israel	Q2
The salivary microbiome as an indicator of carcinogenesis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma: A pilot study	CO	Wolf et al. (2017)	2017	Austria	Q1
The oral microbiota may have influence on oral cancer	CO	Zhang et al. (2019)	2020	China	Q1

Tabla II. Tabla mecanismos carcinogénicos de la microbiota oral.

MECANISMOS CARCINOGENICOS GENERALES	
MEDIO EXTRACELULAR	Tipo de cáncer
Disminución pH	Páncreas, Oral
Aumento radicales libres	Páncreas, Oral
Aumento de un estado proinflamatorio, aumento de IL-6 y TNF	Páncreas, Oral
Quimiotaxis de células mieloides	Colorrectal
Modificación de colonias	Oral
Disminución del sistema inmunológico	Oral
Aumento de productos de fermentación	Oral
VIAS DE SEÑALIZACION	Tipo de cáncer
Activación de vía Wnt	Oral, Páncreas
Interacción con E cadherinas y B catenina	Oral, Cólón, Esófago
Interacción con Factores de transcripción: Stat 3, NF-KB, CreB	Oral, Colon, Esófago
Activación de vías MAPK	Colon
Activación de vía JAK, GSk3B, Stat	Esófago,
Estimulación de Bcl2 (inhibe apoptosis)	Esófago
Inhibición de p53	Esófago
Activación de vía PI3K / Akt.	Páncreas
Activación de oncogenes (Fad)	Páncreas
DNA	Tipo de cáncer
Disminución e inhibición de genes supresores de tumores	Páncreas, Oral, Esófago
Promoción del desarrollo tumoral	Páncreas, Esófago
Mutaciones	Páncreas, Colorrectal, Oral
Aumento de genes proinflamatorios	Colorrectal
Aumento de oncogenes	Oral
Aceleración del ciclo celular	Esófago

## DISCUSIÓN

En los últimos años ha aumentado el interés por conocer la relación entre microbiota oral y desarrollo del cáncer. Estos estudios dejan en evidencia, principalmente, la asociación entre microbiota oral y la aparición de cáncer, sin abordar a fondo los diversos mecanismos que utiliza esta microbiota para el desarrollo y/o progresión de la enfermedad. La evidencia recopilada, registrada desde el año 2012 y realizada con nuevas técnicas de estudio, ha permitido conocer con mayor detalle los mecanismos de acción que utilizan las bacterias orales, para alterar las células del huésped y generar carcinogénesis (Ibieta-Zarco *et al.*, 2019).

Los artículos seleccionados en nuestra investigación presentaban una alta calidad metodológica, por lo cual es posible determinar que los resultados de las variables estudiadas son confiables.

Determinamos los detalles involucrados en el proceso de carcinogénesis inducida por bacterias, a través del estudio de 4 tipos de cáncer: oral, colorrectal,

páncreas y de esófago. La gran mayoría de los artículos seleccionados, independiente del tipo de cáncer, coincidieron en varias formas de actuar de los microorganismos, por lo que podemos determinar mecanismos comunes a diversas bacterias y a diversos tipos de cáncer, aun cuando existen algunos mecanismos particulares para cada tipo de bacteria.

Los microorganismos registrados con mayor frecuencia corresponden a *Porphyromona gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum*, relacionados con los 4 tipos de cáncer estudiados (Gholizadeh *et al.*, 2016). *Fusobacterium nucleatum* se vio involucrado en 18 de los 32 estudios seleccionados, abarcando el 57% de los artículos y *Porphyromona gingivalis* fue estudiada en 10 artículos, abarcando el 31% de ellos.

Los mecanismos mencionados anteriormente corresponden a la acción de la microbiota en el medio extracelular o entorno tumoral, a la interacción con receptores de membrana o con vías de segundos mensajeros intracitoplasmáticas y aquellos que actúan de forma directa sobre el material genético, ya sea

con el DNA propiamente tal, o con sus proteínas asociadas, generando cambios epigenéticos.

La acción sobre el medio extracelular está determinada, principalmente, por los cambios típicos de la inflamación y la presencia de radicales libres, coincidiendo con las teorías clásicas. Se añade en esta oportunidad, la acidez producida por los microorganismos, por ejemplo, debido a la fermentación. La acidez es un conocido promotor de cambios malignos en el microambiente tumoral, provocados por cambios en la actividad metabólica de la célula tumoral y cambios de perfusión de los tejidos enfermos (Boedtkjer & Pedersen, 2020). Es importante considerar el rol de la dieta en el cáncer y cómo esta puede generar modificaciones en la microbiota oral, generando la aparición de especies más virulentas y nuevos cambios en el medio (Steck & Murphy, 2020).

En cuanto a las vías de señalización o vías de segundo mensajeros, son por lejos los mecanismos más estudiados. Estas fueron observadas en 23 de los 32 estudios, representando casi el 72 % de estos. Además, en varios estudios era posible identificar más de una vía involucrada. En ellas se presentan acciones sobre receptores de membrana, como los TLR y una gran cantidad de vías de señalización intracitoplasmáticas, donde las vías MAPK, vía JAK y vía AKT son las más frecuentes. Todas las vías que fueron identificadas deben confluir en un factor de transcripción, siendo STAT, Nf-Kb y CreB, los más registrados en este estudio.

La acción directa sobre el material genético es la variable en estudio menos observada. De hecho, fue investigada en 14 de los 32 estudios, representando el 43 % de estos, debido, probablemente, a la dificultad de desarrollar estudios en este ámbito. Algunos de los mecanismos encontrados corresponden a diferentes tipos de mutaciones, inactivación de genes supresores y aparición de oncogenes. Sin embargo, sabemos que independiente del sitio estudiado o elegido por la bacteria, todos estos mecanismos deben llegar al núcleo y al material genético para modificarlo.

Nuestros resultados presentan limitaciones: están limitados al estudio de sólo 4 tipos de cáncer, fueron realizados en poblaciones heterogéneas y además se observa una diversidad de metodología.

Finalmente, concluimos que la evidencia actual es suficiente para aseverar que la microbiota oral tiene un rol en la carcinogénesis. Esto estaría determi-

nado por 3 mecanismos principales: alteración del medio extracelular, activación de vías de segundos mensajeros y afectación del DNA. Esperamos que en el futuro el conocimiento de estos mecanismos sea incluido dentro de los factores biológicos de la carcinogénesis y puedan ser utilizados como una valiosa herramienta en la detección temprana de esta enfermedad.

---

**LÓPEZ, C. S.; ROMERO, F. P. & SÁNCHEZ, M. R.** Action Mechanisms of the oral microbiota in the development of cancer. Scoping review. *Int. J. Odontostomat.*, 16(4):532-539, 2022.

**ABSTRACT:** In this Scoping Review, we present the evidence recorded in the literature about that oral microbiota can generate a carcinogenic action, acting through three main mechanisms: on the extracellular space, activating intracellular signaling pathways and/or generating direct action on DNA, and that the principal pathogens studied are *Fusobacterium nucleatum* and *Porphyromona gingivalis*. Nowadays, there is sufficient evidence about the association between oral microbiota and several types of cancer, however, there is not much knowledge about the mechanisms by which this microbiota participates in its development. We present a compilation of different mechanisms of action used by oral cavity bacteria in the process of carcinogenesis in four different types of cancer. It is of great importance to increase the knowledge about the etiological role of the oral microbiota in the development of cancer disease because it would be established as a new carcinogenic agent and its knowledge could be used as a valuable tool in the detection and treatment of this disease.

**KEY WORDS:** carcinogenic, oral cavity, microbiota.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Hebshi, N. N.; Nasher, A. T.; Maryoud, M. Y.; Homeida, H. E.; Chen, T.; Idris, A. M. & Johnson, N. W. Inflammatory bacteriome featuring *Fusobacterium nucleatum* and *Pseudomonas aeruginosa* identified in association with oral squamous cell carcinoma. *Sci. Rep.*, 7(1):1834, 2017.
- Binder Gallimidi, A.; Fischman, S.; Revach, B.; Bulvik, R.; Maliutina, A.; Rubinstein, A. M.; Nussbaum, G. & Elkin, M. Periodontal pathogens *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model. *Oncotarget*, 6(26):22613-23, 2015.
- Boedtkjer, E. & Pedersen, S. F. The acidic tumor microenvironment as a driver of cancer. *Annu. Rev. Physiol.*, 82:103-26, 2020.
- Börnigen, D.; Ren, B.; Pickard, R.; Li, J.; Ozer, E.; Hartmann, E. M.; Xiao, W.; Tickle, T.; Rider, J.; Gevers, D.; *et al.* Alterations in oral bacterial communities are associated with risk factors for oral and oropharyngeal cancer. *Sci. Rep.*, 7(1):17686, 2017.

- Chen, S. M.; Hsu, L. J.; Lee, H. L.; Lin, C. P.; Huang, S. W.; Lai, C. J.; Lin, C. W.; Chen, W. T.; Chen, Y. J.; Lin, Y. C.; *et al.* Lactobacillus Attenuate the Progression of Pancreatic Cancer Promoted by Porphyromonas Gingivalis in K-rasG12D transgenic mice. *Cancers (Basel)*, 12(12):3522, 2020.
- Chimenos-Küstner, E.; Giovannoni, M. L. & Schemel-Suárez, M. Dysbiosis as a determinant factor of systemic and oral pathology: importance of microbiome. *Med. Clin. (Barc.)*, 149(7):305-9, 2017
- Ciapponi, A. Guía de lectura crítica de estudios observacionales en epidemiología. *Evid. Actual. Práct. Ambul.*, 135:140, 2010.
- Dekaboruah, E.; Suryavanshi, M. V.; Chettri, D. & Verma, A. K. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Arch. Microbiol.*, 202(8):2147-67, 2020.
- Fan, X.; Alekseyenko, A. V.; Wu, J.; Peters, B. A.; Jacobs, E. J.; Gapstur, S. M.; Purdue, M. P.; Abnet, C. C.; Stolzenberg-Solomon, R.; Miller, G.; *et al.* Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut*, 67(1):120-7, 2018.
- Farrell, J. J.; Zhang, L.; Zhou, H.; Chia, D.; Elashoff, D.; Akin, D.; Paster, B. J.; Josophura, K. & Wong, D. T. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut*, 61(4):582-8, 2012.
- Flanagan, L.; Schmid, J.; Ebert, M.; Soucek, P.; Kunicka, T.; Liska, V.; Bruha, J.; Neary, P.; Dezeew, N.; Tommasino, M.; *et al.* Fusobacterium nucleatum associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 33(8):1381-90, 2014.
- Gaiser, R. A.; Halimi, A.; Alkharaan, H.; Lu, L.; Davanian, H.; Healy, K.; Hugerth, L. W.; Ateeb, Z.; Valente, R.; Fernández Moro, C.; *et al.* Enrichment of oral microbiota in early cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Gut*, 68(12):2186-94, 2019.
- Ganly, I.; Yang, L.; Giese, R. A.; Hao, Y.; Nossa, C. W.; Morris, L. G. T.; Rosenthal, M.; Migliacci, J.; Kelly, D.; Tseng, W.; *et al.* Periodontal pathogens are a risk factor of oral cavity squamous cell carcinoma, independent of tobacco and alcohol and human papillomavirus. *Int. J. Cancer*, 145(3):775-84, 2019.
- Gao, S.; Li, S.; Ma, Z.; Liang, S.; Shan, T.; Zhang, M.; Zhu, X.; Zhang, P.; Liu, G.; Zhou, F.; *et al.* Presence of Porphyromonas gingivalis in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer. *Infect. Agent. Cancer*, 11:3, 2016.
- Gholizadeh, P.; Eslami, H.; Yousefi, M.; Asgharzadeh, M.; Aghazadeh, M. & Kafili, H. S. Role of oral microbiome on oral cancers, a review. *Biomed. Pharmacother.*, 84:552-8, 2016.
- Gnanasekaran, J.; Binder Gallimidi, A.; Saba, E.; Pandi, K.; Eli Berchoer, L.; Hermano, E.; Angabo, S.; Makkawi, H. A.; Khashan, A.; Daoud, A.; *et al.* Intracellular Porphyromonas gingivalis promotes the tumorigenic behavior of pancreatic carcinoma cells. *Cancers (Basel)*, 12(8):2331, 2020.
- Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5):646-74, 2011.
- Hsiao, J. R.; Chang, C. C.; Lee, W. T.; Huang, C. C.; Ou, C. Y.; Tsai, S. T.; Chen, K. C.; Huang, J. S.; Wong, T. Y.; Lai, Y. H.; *et al.* The interplay between oral microbiome, lifestyle factors and genetic polymorphisms in the risk of oral squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis*, 39(6):778-87, 2018.
- Ibieta-Zarco, B. R.; de la Garza-Salazar, J. G. & Ortiz-Hernández, J. F. Microbiota oral asociada a cáncer. *J. Cancerol.*, 6:13-20, 2019.
- Ito, M.; Kanno, S.; Noshio, K.; Sukawa, Y.; Mitsuhashi, K.; Kurihara, H.; Igarashi, H.; Takahashi, T.; Tachibana, M.; Takahashi, H.; *et al.* Association of Fusobacterium nucleatum with clinical and molecular features in colorectal serrated pathway. *Int. J. Cancer*, 137(6):1258-68, 2015.
- Jia, G.; Zhi, A.; Lai, P. F. H.; Wang, G.; Xia, Y.; Xiong, Z.; Zhang, H.; Che, N. & Ai, L. The oral microbiota – a mechanistic role for systemic diseases. *Br. Dent. J.*, 224(6):447-55, 2018.
- Kilian, M.; Chapple, I. L.; Hannig, M.; Marsh, P. D.; Meuric, V.; Pedersen, A. M.; Tonetti, M. S.; Wade, W. G. & Zaura, E. The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals. *Br. Dent. J.*, 221(10):657-66, 2016.
- Kostic, A. D.; Chun, E.; Robertson, L.; Glickman, J. N.; Gallini, C. A.; Michaud, M.; Clancy, T. E.; Chung, D. C.; Lochhead, P.; Hold, G. L.; *et al.* Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe*, 14(2):207-15, 2013.
- Kumar, P. S. Oral microbiota and systemic disease. *Anaerobe*, 24:90-3, 2013.
- Le Bars, P.; Matamoros, S.; Montassier, E.; Le Vacon, F.; Potel, G.; Soueidan, A.; Jordana, F. & de La Cochetière, M. F. The oral cavity microbiota: between health, oral disease, and cancers of the aerodigestive tract. *Can. J. Microbiol.*, 63(6):475-92, 2017.
- Lucas, C.; Barnich, N. & Nguyen, H. T. T. Microbiota, inflammation and colorectal cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 18(6):1310, 2017.
- Mascitti, M.; Togni, L.; Troiano, G.; Caponio, V. C. A.; Gissi, D. B.; Montebugnoli, L.; Procaccini, M.; Lo Muzio, L. & Santarelli, A. Beyond head and neck cancer: the relationship between oral microbiota and tumour development in distant organs. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 9:232, 2019.
- Mima, K.; Sukawa, Y.; Nishihara, R.; Qian, Z. R.; Yamauchi, M.; Inamura, K.; Kim, S. A.; Masuda, A.; Nowak, J. A.; Noshio, K.; *et al.* Fusobacterium nucleatum and T Cells in Colorectal Carcinoma. *JAMA Oncol.*, 1(5):653-61, 2015.
- Mitsuhashi, K.; Noshio, K.; Sukawa, Y.; Matsunaga, Y.; Ito, M.; Kurihara, H.; Kanno, S.; Igarashi, H.; Naito, T.; Adachi, Y.; *et al.* Association of Fusobacterium species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis. *Oncotarget*, 6(9):7209-20, 2015.
- Pascale, A.; Marchesi, N.; Marelli, C.; Coppola, A.; Luzi, L.; Govoni, S.; Giustina, A. & Gazzaruso, C. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine*, 61(3):357-71, 2018.
- Proença, M. A.; Biselli, J. M.; Succi, M.; Severino, F. E.; Berardinelli, G. N.; Caetano, A.; Reis, R. M.; Hughes, D. J. & Silva, A. E. Relationship between Fusobacterium nucleatum, inflammatory mediators and microRNAs in colorectal carcinogenesis. *World J. Gastroenterol.*, 24(47):5351-65, 2018.
- Qi, Y. J.; Jiao, Y. L.; Chen, P.; Kong, J. Y.; Gu, B. L.; Liu, K.; Feng, D. D.; Zhu, Y. F.; Ruan, H. J.; Lan, Z. J.; *et al.* Porphyromonas gingivalis promotes progression of esophageal squamous cell cancer via TGFb-dependent Smad/YAP/TAZ signaling. *PLoS Biol*, 18(9):e3000825, 2020.
- Rubinstein, M. R.; Wang, X.; Liu, W.; Hao, Y.; Cai, G. & Han, Y. W. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/b-catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe*, 14(2):195-206, 2013.
- Schwabe, R. F. & Jobin, C. The microbiome and cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 13(11):800-12, 2013.
- Shin, J. M.; Luo, T.; Kamarajan, P.; Fenno, J. C.; Rickard, A. H. & Kapila, Y. L. Microbial communities associated with primary and metastatic head and neck squamous cell carcinoma - A high fusobacterial and low streptococcal signature. *Sci. Rep.*, 7(1):9934, 2017.
- Stashenko, P.; Yost, S.; Choi, Y.; Danciu, T.; Chen, T.; Yoganathan, S.; Kressirer, C.; Ruiz-Tourrel, M.; Das, B.; Kokaras, A.; *et al.* The oral mouse microbiome promotes tumorigenesis in oral squamous cell carcinoma. *mSystems*, 4(4):e00323-19, 2019.
- Steck, S. E. & Murphy, E. A. Dietary patterns and cancer risk. *Nat. Rev. Cancer*, 20(2):125-38, 2020.

- Sun, H.; Zhao, X.; Zhou, Y.; Wang, J.; Ma, R.; Ren, X.; Wang, H. & Zou, L. Characterization of oral microbiome and exploration of potential biomarkers in patients with pancreatic cancer. *Biomed. Res. Int.*, 2020:4712498, 2020.
- Wolf, A.; Moissl-Eichinger, C.; Perras, A.; Koskinen, K.; Tomazic, P. V. & Thurnher, D. The salivary microbiome as an indicator of carcinogenesis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma: A pilot study. *Sci. Rep.*, 7(1):5867, 2017.
- Wu, J. S.; Zheng, M.; Zhang, M.; Pang, X.; Li, L.; Wang, S. S.; Yang, X.; Wu, J. B.; Tang, Y. J.; Tang, Y. L.; *et al.* Porphyromonas gingivalis promotes 4-nitroquinoline-1-oxide-induced oral carcinogenesis with an alteration of fatty acid metabolism. *Front. Microbiol.*, 9:2081, 2018.
- Yamamura, K.; Baba, Y.; Nakagawa, S.; Mima, K.; Miyake, K.; Nakamura, K.; Sawayama, H.; Kinoshita, K.; Ishimoto, T.; Iwatsuki, M.; *et al.* Human microbiome fusobacterium nucleatum in esophageal cancer tissue is associated with prognosis. *Clin Cancer Res*, 22(22):5574-81, 2016.
- Yamaoka, Y.; Suehiro, Y.; Hashimoto, S.; Hoshida, T.; Fujimoto, M.; Watanabe, M.; Imanaga, D.; Sakai, K.; Matsumoto, T.; Nishioka, M.; *et al.* Fusobacterium nucleatum as a prognostic marker of colorectal cancer in a Japanese population. *J. Gastroenterol.*, 53(4):517-24, 2018.
- Yang, C. Y.; Yeh, Y. M.; Yu, H. Y.; Chin, C. Y.; Hsu, C. W.; Liu, H.; Huang, P. J.; Hu, S. N.; Liao, C. T.; Chang, K. P.; *et al.* Oral microbiota community dynamics associated with oral squamous cell carcinoma staging. *Front. Microbiol.*, 9:862, 2018a.
- Yang, S. F.; Huang, H. D.; Fan, W. L.; Jong, Y. J.; Chen, M. K.; Huang, C. N.; Chuang, C. Y.; Kuo, Y. L.; Chung, W. H. & Su, S. C. Compositional and functional variations of oral microbiota associated with the mutational changes in oral cancer. *Oral Oncol.*, 77:1-8, 2018b.
- Yost, S.; Stashenko, P.; Choi, Y.; Kukuruzinska, M.; Genco, C. A.; Salama, A.; Weinberg, E. O.; Kramer, C. D. & Frias-Lopez, J. Increased virulence of the oral microbiome in oral squamous cell carcinoma revealed by metatranscriptome analyses. *Int. J. Oral Sci.*, 10(4):32, 2018.
- Yu, Y. N.; Yu, T. C.; Zhao, H. J.; Sun, T. T.; Chen, H. M.; Chen, H. Y.; An, H. F.; Weng, Y. R.; Yu, J.; Li, M.; *et al.* Berberine may rescue Fusobacterium nucleatum-induced colorectal tumorigenesis by modulating the tumor microenvironment. *Oncotarget*, 6(31):32013-26, 2015.
- Zerón y Gutiérrez de Velasco, A. & Porras Lira, D. Fusobacterium nucleatum ¿Un patógeno periodontal promotor de carcinogénesis colorrectal? *Rev. ADM*, 73(6):280-5, 2016.
- Zhang, L.; Liu, Y.; Zheng, H. J. & Zhang, C. P. The oral microbiota may have influence on oral cancer. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 9:476, 2019.

Dirección para correspondencia:

Consuelo López Matamala  
Universidad de Talca  
Talca  
CHILE

E-mail: consuelolopezmatamala@gmail.com