



**UNIVERSIDAD DE TALCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA**

**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.***

Proyecto de memoria presentado a la Escuela de Odontología de la  
Universidad de Talca como parte de los requisitos científicos exigidos para  
la obtención del título de Cirujano Dentista.

**ESTUDIANTES: CONSUELO LÓPEZ MATAMALA  
FLORENCIA ROMERO WARNKEN  
PROFESOR GUÍA: DR. MARCELO SANCHEZ**

**TALCA - CHILE**

**2021**

## CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

## INFORMACIONES CIENTÍFICAS DEL PROFESOR GUÍA

<b>Nombre</b>
MARCELO SÁNCHEZ ASTORGA
<b>Google Scholar</b>
<a href="https://scholar.google.com/citations?user=Zc2IECAAAAAAJ&amp;hl=es">https://scholar.google.com/citations?user=Zc2IECAAAAAAJ&amp;hl=es</a>
<b>Correo electrónico</b>
<a href="mailto:marsanchez@utalca.cl">marsanchez@utalca.cl</a>
<b>SciELO preprints</b>
<a href="https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.3219">https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.3219</a>
<b>Acreditación de participación en XXIII Encuentro Anual de Odontología</b>



## CERTIFICADO

La Escuela de Odontología de la Universidad de Talca, certifica que  
**CONSUELO S. LÓPEZ MATAMALA; FLORENCIA P.  
ROMERO WARNKEN; MARCELO SÁNCHEZ**  
presentaron el trabajo "**MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA MICROBIOTA ORAL EN  
CÁNCER ORAL**", en el XXIII Encuentro Anual de Odontología, organizado por la Unidad de  
Vinculación y Comunicaciones de la Escuela de Odontología de la Universidad de Talca, realizado  
virtualmente desde Talca, el jueves 29 y viernes 30 de Julio 2021.

Dra. Ivonne Bustos A.  
Presidenta  
Comisión Organizadora



Sr. Sergio Matús Fuenzalida  
Director  
Escuela de Odontología

Talca, julio 2021

## **DEDICATORIA**

“Para estos tiempos hemos tenido que despedirnos de muchas personas, llorado a los seres que amamos y que se han ido; les hemos tenido que decir adiós desde el pensamiento en lugar de poder darles un último abrazo y aunque los extrañaremos, también podemos agradecer que vinieron y coincidimos con ellos; porque de tantas personas en el mundo eligieron estar con nosotros y amarnos; eso es un milagro”

Dedicada a nuestros abuelos, Alfonso y Pedro, que estuvieron a nuestro lado incondicionalmente durante estos años de formación y que ahora nos cuidan y protegen desde el cielo.

## AGRADECIMIENTOS

A mi familia, a mis papas que siempre confiaron en mis capacidades, gracias por su comprensión y estímulo constante, gracias por recordarme que para que las cosas buenas lleguen debe haber esfuerzo y perseverancia. Gracias por su inmenso apoyo durante los años de mi formación académica.

A mis abuelos, Lucila, Liliana, y un agradecimiento especial a mi Abuelo Alfonso Warnken, mi ejemplo a seguir, un gran padre, abuelo, profesional, que este año nos dejó, pero sé que seguirá acompañándome siempre en este lindo camino, orgulloso de ver como sigo sus pasos.

A Consuelo, mi compañera de memoria, y amiga, con quién forjé un vínculo muy cercano, gracias por darme la energía y el ánimo necesario cuando más lo necesite.

Quiero agradecer a Dr. Marcelo Sánchez, nuestro tutor de tesis, quien siempre estuvo dispuesto ayudar, con quien pudimos compartir no solo en materia académica, sino que, además, tuvimos la oportunidad de conocer más como persona.

Por último, agradecer a todos aquellos, que han confiado en mí y me han entregado alguna palabra de aliento, cariño y apoyo durante este proceso.

Florencia Paz Romero Warnken

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecimientos a Dr. Marcelo Sánchez por su dedicación y apoyo incondicional. Fue un largo proceso de esfuerzo, estudio y trabajo, pero es gracias a su comprensión, contención y paciencia que nos llevamos no solo un aprendizaje enriquecedor, sino que el grato recuerdo de haber vivido esta experiencia bajo su guía.

A Florencia, mi compañera de carrera, memoria y amiga todos estos años. Te agradeceré siempre el apoyo y la motivación a seguir adelante, porque pese a las dificultades logramos superarlas juntas.

A mi familia, por ser el pilar fundamental de mi vida. Gracias a mis papás, por ser un ejemplo de esfuerzo y superación. A mi hermana, por confiar en mí y alegrarme en los días que más lo necesitaba. Gracias por estar conmigo todos estos años, por su cariño y amor incondicional.

Agradecer a mis amigas de la universidad, por el apoyo durante estos años, por estar en los buenos y malos momentos. Les agradezco haber formado parte de esta etapa de mi vida y por acompañarnos siempre.

A mis amigas del colegio, por estar siempre apoyándome e incentivándome a seguir adelante. Me siento feliz de poder cumplir mis metas a su lado y seguir superando etapas juntas.

Finalmente, agradecer a todos quienes han aportado su granito de arena, a quienes me han dado palabras de aliento y han confiado en mí durante todos estos años.

Consuelo López Matamala

## ÍNDICE

1. RESUMEN	6
1.1 Palabras clave	6
2. ABSTRACT	7
2.1 Keywords	7
3. INTRODUCCIÓN	8
4. MÉTODOS	10
4.1. Diseño general	10
4.2. Fuentes de información	10
4.3. Estrategia de búsqueda	10
4.5. Criterios de selección	12
4.5.1. Criterios de inclusión	12
4.5.2. Criterios de exclusión	12
4.6. Selección de artículos	12
4.7. Recolección de datos	12
4.7.1. Registro de artículos incluidos	13
4.7.2. Análisis bibliométrico	13
4.7.3. Análisis de validez de la calidad de los estudios seleccionados	14
4.7.4. Análisis de variables en estudio	15
5. RESULTADOS	17
5.1 Resultados de la búsqueda	17
5.2. Registro de artículos incluidos	18
5.3 Análisis bibliométrico	20
5.4. Análisis de validez interna	21
5.5. Análisis de variables	21
5.5.1. Resumen de variables, distribución por lugar de acción	30
6. DISCUSIÓN	32
7. REFERENCIAS	35

## **1. 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.

### **1.1 Palabras clave**

Carcinogénesis - Bacterias - Boca - Neoplasias – Microbiota – Mecanismos de conducta



## **2. 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.

### **2.1 Keywords**

Carcinogenesis - Bacteria - Mouth - Neoplasms - Microbiota - Behavior Mechanisms

### 3. INTRODUCCIÓN

La microbiota es un ecosistema complejo de microorganismos formado por bacterias, virus, protozoos y hongos que residen en diferentes hábitats del cuerpo (1). Estos incluyen piel, cavidad bucal, tracto respiratorio, tracto gastrointestinal, tracto urinario, entre los más importantes (2). Por otro lado, el concepto de microbioma corresponde al conjunto de genomas de una comunidad microbiana (3).

Las comunidades microbianas crean una relación biológica única denominada simbiosis, donde realizan algunas funciones indispensables, que definen y contribuyen a la fisiología del anfitrión (2).

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 distintas (4, 5), las que colonizan las superficies duras de los dientes en forma de biopelícula (6) y los tejidos blandos de la mucosa oral (7). Está conformada principalmente por bacterias, destacando los géneros *Streptococcus*, *Prevotella* y *Veillonella* que comprenden el 70% de esta (8). Se suman representantes micóticos como la *Cándida* spp y un importante número de virus, los que pueden suponer entre 300 a 2000 genotipos virales distintos en un único individuo (9). Cabe mencionar, que *Trichomonas tenax* y *Entamoeba gingivalis* son los dos principales protozoos que residen en la cavidad bucal del ser humano (2). Esta microbiota juega un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis oral, previniendo y protegiendo a la cavidad bucal del desarrollo de enfermedades (6). Un desequilibrio en este ecosistema oral se ha visto asociado a numerosas enfermedades tanto bucales (10) como extraorales, entre ellas, alteraciones inmunológicas, endocrinas, neurológicas, digestivas, cardiovasculares y particularmente neoplásicas (11).

La relación entre cáncer y microbiota es compleja. Aunque el cáncer es generalmente considerado como una enfermedad genética sumado a factores ambientales, los microorganismos están implicados en un 20% de las neoplasias malignas humanas (10). Los microbios presentes en las mucosas pueden convertirse en un agente más de la carcinogénesis (10) o ser parte del microambiente tumoral de las neoplasias malignas, afectando el desarrollo, crecimiento y diseminación de este tipo de patologías (10).

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 *Veillonela*, *Porphyromonas*, *Clostridium*, con lesiones potencialmente malignizantes (12). 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 (13).

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 (14). 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 (14).

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.

## 4. MÉTODOS

### 4.1. Diseño general

Realizamos una revisión de los mecanismos carcinogénicos que utiliza la microbiota oral en el desarrollo y/o progresión de cuatro tipos de neoplasias malignas. Luego de realizar una búsqueda sistemática, obtuvimos evidencia de los mecanismos de acción de la microbiota oral en distintos tipos de cáncer, siendo los más frecuentes cáncer oral, colorrectal, páncreas y de esófago. Definimos tres sitios diana en que estas bacterias generaban su acción carcinogénica: medio extracelular, vías de señalización y DNA. Realizamos un análisis de validez interna a todos los artículos seleccionados con el objetivo de determinar la confiabilidad de estos. Esta revisión es de tipo Scoping Review y se realizó de acuerdo al protocolo PRISMA-ScR, para la presentación de informes transparentes. Adjuntamos enlace: <http://www.prisma-statement.org/Extensions/ScopingReviews>

### 4.2. Fuentes de información

Las bases de datos utilizadas para la obtención de artículos fueron PubMed, Scopus y Web of Science, a las cuales se ingresó a través del buscador metacatálogo PRIMO del sistema de bibliotecas de la página web de la Universidad de Talca. La búsqueda se inició el día 29/04/2021 y se actualizó el día 03/09/2021, siendo esta realizada por dos de sus autores (C.L. y F.R.)

### 4.3. Estrategia de búsqueda

Utilizamos diferentes estrategias de búsqueda para cada metabuscador. Estas fueron:

**Tabla I. Estrategias de búsqueda en base de datos**

METABUSCADOR	ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA
PubMed	((("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])
Scopus	Oral AND Microbiota OR Microbioma AND Cancer OR Neoplasms
Web of Science	Microbiota Oral and Cancer (all fields).

#### 4.4. Flujograma según PRISMA- ScR

Se presenta el diagrama de flujo de la información utilizado. Se muestran las diferentes fases de la selección de la información.

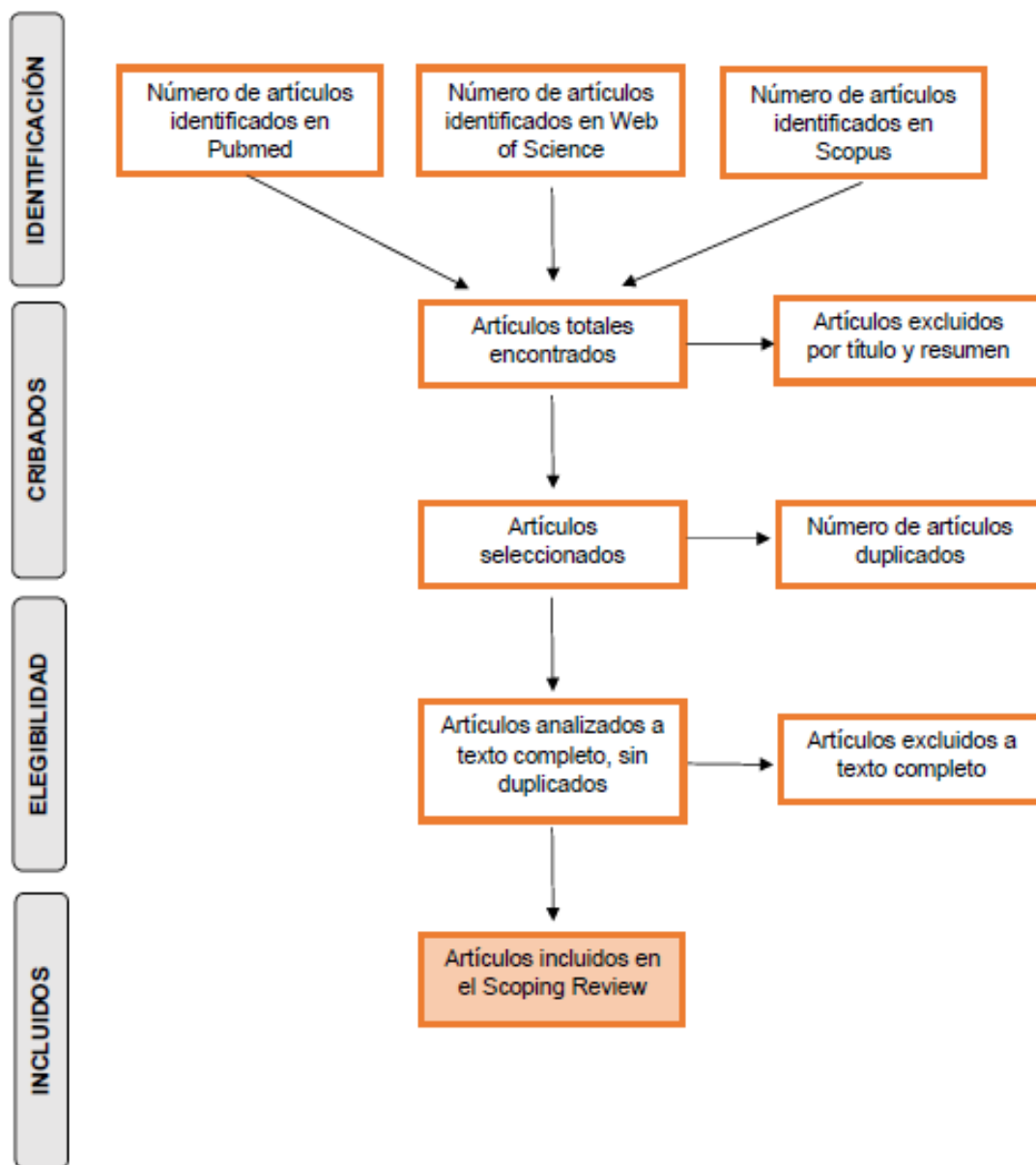


Figura 1. Diagrama de flujo según PRISMA-ScR. Para la selección de artículos de forma sistematizada y libre de sesgos.

## **4.5. Criterios de selección**

### **4.5.1. Criterios de inclusión**

Seleccionamos 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, donde se relacionan microorganismos de la microbiota oral y mecanismos etiopatogénicos relacionados con la aparición, desarrollo y progresión de distintos tipos de cáncer, obtenidos a través de muestras salivales, enjuagues bucales y/o hisopos bucales.

### **4.5.2. Criterios de exclusión**

Excluimos 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 que presentaban un escaso número de artículos.

## **4.6. Selección de artículos**

La selección de artículos fue realizada de forma independiente por ambas investigadoras. En una primera instancia seleccionamos los artículos según título, resumen y texto completo. En caso de diferencias, se incluyó a un tercer investigador, para llegar a consenso.

Clasificamos los artículos seleccionados en un documento de Excel, para posteriormente realizar el análisis de texto completo y tener un registro del número de artículos obtenidos.

## **4.7. Recolección de datos**

Los datos fueron recopilados de acuerdo a cuatro criterios principales:

- A. Registro de todos los papers seleccionados.
- B. Análisis de tipo bibliométrico.

C. Análisis de validez interna.

D. Análisis de las variables en estudio: Según tipo de cáncer, bacteria estudiada y sitios de acción

Los datos fueron registrados en las siguientes tablas, para su posterior análisis.

#### 4.7.1. Registro de artículos incluidos

Registramos los datos más relevantes de cada artículo en una tabla (Tabla II), para posteriormente ser analizados.

**Tabla II. Artículos incluidos.**

Título	Cáncer	Autor	Año	País	Quartil

#### 4.7.2. Análisis bibliométrico

Realizamos un resumen de variables bibliométricas generales (Tabla III). Los datos registrados corresponden a “año” con el fin de respaldar que los artículos fueron realizados en los últimos 8 años; “país” para conocer dónde se concentra la mayor cantidad de investigación acerca de este tema, “cuartil” que indica la calidad de las revistas de procedencia de los artículos incluidos, lo que permitiría validar de manera indirecta, los resultados de nuestro estudio, y finalmente “Tipo celular en estudio”, lo cual permite diferenciar estudios con células humanas o animales.

**Tabla III. Análisis bibliométrico**

Año	País	Quartil	Tipo celular en estudio

### 4.7.3. Análisis de validez de la calidad de los estudios seleccionados

Realizamos una tabla de validez interna (Tabla IV) para verificar, de manera directa, la calidad de la metodología desarrollada en los estudios seleccionados. Para ello se realizó una simplificación del 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 (15).

**Tabla IV. Análisis de validez de la calidad de los estudios seleccionados**

Dimensión	Preguntas	El ítem se logra					
		MB	B	R	M	NI	NA
A.- Participantes	1. Los criterios de selección son adecuados para dar respuesta a la pregunta o el objetivo del estudio						
	2. Se hizo una estimación del tamaño, el nivel de confianza o la potencia estadística de la muestra para la estimación de las medidas de frecuencia o de asociación que pretendía obtener el estudio						
B.- Comparación entre grupos	3. Las poblaciones de origen de los participantes de cada grupo son semejantes. Según la selección, ambas poblaciones tienen características similares, de tal manera que sean comparables en todo, excepto en el factor de estudio o de clasificación en uno u otro grupo						
	4. Se utilizaron las mismas estrategias y técnicas de medición en todos los grupos y se midieron las mismas variables en todos los grupos						
C.- Definición y medición de las variables principales	5. Los instrumentos de medición de las variables principales tienen validez y fiabilidad conocidas y adecuadas (se citan estudios que lo analizaron) se han adaptado culturalmente si las versiones originales provienen de lugares con lenguas o culturas diferentes (se citan los estudios que lo hicieron)						
	6. Las técnicas de medición y recolección de las variables principales se describen suficientemente, son adecuadas y –si aplica– son las mismas para los grupos. Considerar la posibilidad de sesgos de memoria (alguno de los grupos puede recordar mejor algo del pasado) o del entrevistador (por conocimiento de la exposición/intervención o del problema de salud). Considerar si quienes recogieron la información fueron entrenados cuando fuera necesario. Contemplar si hubo control de calidad de los datos primarios						
D.- Análisis estadístico y confusión	7. Se especifican las pruebas estadísticas utilizadas y son adecuadas.						
Valoración Sumaria		Alta	Media	Baja			

MB: muy bien. B: bien. R: regular. M: mal. NI: no informa. NA: no aplicable.



#### 4.7.4. Análisis de variables en estudio

Las variables se analizarán de acuerdo a:

A.- El tipo de cáncer que trate el estudio (variable principal). Para resumir la información, presentaremos tablas clasificadas según tipo de cáncer estudiado.

B.- Dentro de cada tabla se registraron las variables secundarias, a observar en nuestro estudio:

B1.-Tipo de bacteria: Indica el microorganismo comensal de la cavidad oral investigado.

B2.-Ubicación o sitio diana: Aquí se identificará la ubicación o sitio diana que cada microorganismo utiliza para participar de la carcinogénesis.

Estas variables se determinaron según la frecuencia observada en estudio preliminar (resultados no mostrados). Los sitios son:

“Medio extracelular” lo cual indica todas las modificaciones que las bacterias realizan fuera de la célula y que tiene implicancias en el desarrollo del cáncer (16).

“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 (16).

“DNA” donde determinamos las interacciones que las bacterias desarrollan directamente con la hebra de DNA o sus proteínas asociadas (mecanismos epigenéticos) (16).

**Tabla V. Análisis de variables, según tipo de cáncer.**

Artículo	Bacteria	Vías de señalización	Medio	DNA

Para sintetizar la información recolectada y entregarla de manera simple, realizamos una tabla resumen con todos los mecanismos etiopatogénicos generales desarrollados por los distintos microorganismos de la cavidad oral en los cuatro tipos de cáncer estudiados.

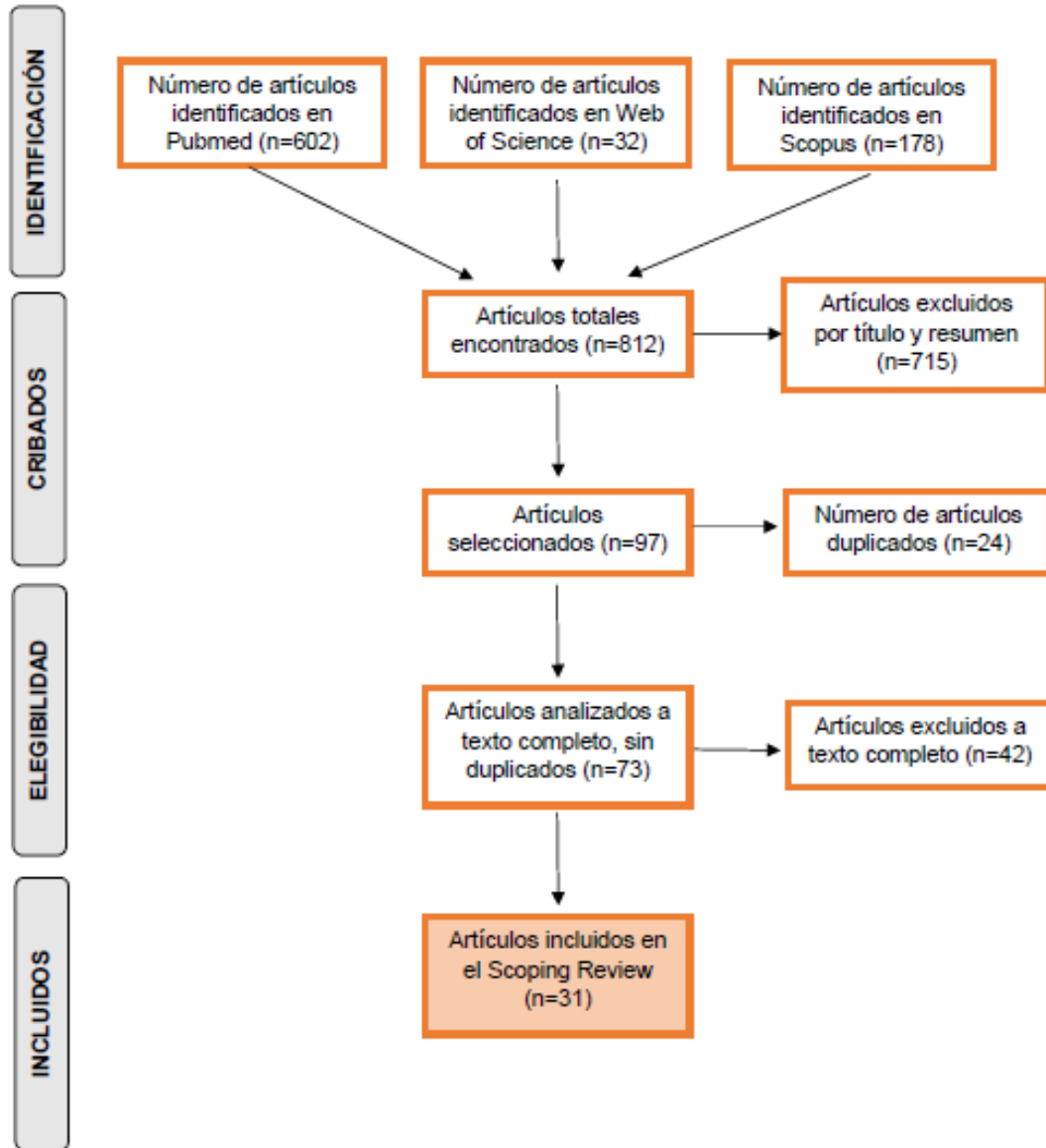
**Tabla VI. Tabla Resumen: mecanismos carcinogénicos generales de la microbiota oral.**

<b>MECANISMOS CARCINOGENICOS GENERALES</b>	
<b>DNA</b>	<b>Tipo de cáncer</b>
<b>MEDIO</b>	<b>Tipo de cáncer</b>
<b>VÍAS DE SEÑALIZACIÓN</b>	<b>Tipo de cáncer</b>

## **5. RESULTADOS**

### **5.1 Resultados de la búsqueda**

Tras una búsqueda en los tres Metabuscadores, 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, seleccionamos 31 artículos para ser analizados. Todos los artículos seleccionados se transfirieron a un software de gestión de referencias (EndNote, X8 Thomson Reuters). El detalle se aprecia en la siguiente figura:



**Figura 2: Resultados diagrama de flujo según PRISMA-ScR.** Flujo que representa la búsqueda sistemática de la bibliografía sobre microbiota oral y cáncer.

## 5.2. Registro de artículos incluidos

Registraremos los datos generales de cada uno de los 31 artículos seleccionados como se muestra a continuación:

**Tabla VII. Artículos incluidos**

Título	Cáncer	Autor	Año	País	Quartil
Relationship between Fusobacterium Nucleatum inflammatory mediators and microRNAs in colorectal carcinogenesis	CCR	Alcántara M., <i>et al.</i> (17)	2018	Brasil	Q1
Fusobacterium Nucleatum as a prognostic marker of colorectal cancer in a Japanese population	CCR	Yamaoka Y., <i>et al.</i> (18)	2017	Japón	Q1
Fusobacterium Nucleatum associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome	CCR	Flanagan L., <i>et al.</i> (19)	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	Rubinstein M. R., <i>et al.</i> (20)	2013	EE. UU	Q1
Fusobacterium Nucleatum and T-cells in colorectal carcinoma	CCR	Mima K., <i>et al.</i> (21)	2016	EE. UU	Q1
Association of Fusobacterium Nucleatum with clinical and molecular features in colorectal serrated pathway	CCR	Miki Ito, <i>et al.</i> (22)	2015	Japón	Q1
Berberine may rescue Fusobacterium Nucleatum-induced colorectal tumorigenesis by modulating the tumor microenvironment	CCR	Ya-Nan Yu, <i>et al.</i> (23)	2015	China	Q2
Fusobacterium Nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor immune microenvironment	CCR	Kostic A. D., <i>et al.</i> (24)	2013	EE. UU	Q1
Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study	CP	Fan X., <i>et al.</i> (25)	2016	EE. UU	Q1
Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer	CP	Farrell J., <i>et al.</i> (26)	2012	EE. UU	Q1
Enrichment of oral microbiota in early cystic precursors to invasive pancreatic cancer	CP	Gaiser R. A., <i>et al.</i> (27)	2019	Suecia	Q1
Intracellular Porphyromonas gingivalis Promotes the Tumorigenic Behavior of Pancreatic Carcinoma Cells.	CP	Gnanasekaran J., <i>et al.</i> (28)	2020	EE. UU	Q1
Lactobacillus Attenuate the Progression of Pancreatic Cancer Promoted by Porphyromonas Gingivalis in K-rasG12D Transgenic Mice	CP	Shan-Ming Chen, <i>et al.</i> (29)	2020	Taiwán	Q1
Characterization of Oral Microbiome and Exploration of Potential Biomarkers in Patients with Pancreatic Cancer	CP	Haiyang Sun, <i>et al.</i> (30)	2020	China	Q2
Association of Fusobacterium species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis	CP	Mitsubishi K, <i>et al.</i> (31)	2015	Japón	Q2
Porphyromonas gingivalis promotes progression of esophageal squamous cell cancer via TGF $\beta$ -dependent Smad/YAP/TAZ signaling	CE	Yi-Jun Qi, <i>et al.</i> (32)	2020	China	Q1
Presence of Porphyromonas gingivalis in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer	CE	Shegan Gao, <i>et al.</i> (33)	2016	China	Q2

Human Microbiome Fusobacterium in Esophageal Cancer Tissue Is Associated with Prognosis	CE	Yamamura K., <i>et al.</i> (34)	2016	Japón	Q1
Periodontal pathogens are a risk factor of oral squamous cell carcinoma, independent of tobacco and alcohol and human papillomavirus	CO	Ganly I., <i>et al.</i> (35)	2019	EE. UU	Q1
Alterations in oral bacterial communities are associated with risk factors for oral and oropharyngeal cancer	CO	Börnigen D., <i>et al.</i> (36)	2017	EE. UU	Q1
Inflammatory bacteriome featuring fusobacterium Nucleatum and pseudomonas aeruginosa identified in association with oral squamous cell carcinoma	CO	Al-hebshi N.N., <i>et al.</i> (37)	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	Jae M. Shin, <i>et al.</i> (38)	2017	EE. UU	Q1
Compositional and functional variations of oral microbiota associated with the mutational changes in oral cancer	CO	Shun-Fa Yang, <i>et al.</i> (39)	2018	Taiwán	Q1
Oral microbiota community dynamics associated with oral squamous cell carcinoma staging	CO	Yang CY, <i>et al.</i> (40)	2018	Taiwán	Q1
The interplay between oral microbiome, lifestyle factors and genetic polymorphisms in the risk of oral squamous cell carcinoma	CO	Hsiao J-R, <i>et al.</i> (41)	2018	Taiwán	Q1
Porphyromonas gingivalis Promotes 4-Nitroquinoline-1-oxide-induced oral carcinogenesis with an alteration of fatty acid metabolism	CO	Wu J.-S., <i>et al.</i> (42)	2018	China	Q1
Increased virulence of the oral microbiome in oral squamous cell carcinoma revealed by metatranscriptome analysis	CO	Yost S, <i>et al.</i> (43)	2018	EE. UU	Q1
The oral mouse microbiome promotes tumorigenesis in oral squamous cell carcinoma	CO	Stashenko P., <i>et al.</i> (44)	2019	EE. UU	Q1
Periodontal pathogens Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium Nucleatum promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model	CO	Binder Gallimidi A, <i>et al.</i> (45)	2015	Israel	Q2
The salivary microbiome as an indicator of carcinogenesis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma: A pilot study	CO	Wolf A., <i>et al.</i> (46)	2017	Austria	Q1
The oral microbiota may have influence on oral cancer	CO	Ling Zhang, <i>et al.</i> (47)	2020	China	Q1

CCR: cáncer colorrectal; CP: cáncer de páncreas; CE: cáncer de esófago; CO: cáncer oral.

### 5.3 Análisis bibliométrico

Registramos los indicadores bibliométricos generales: año, país y cuartil.

**Tabla VIII. Resultados análisis bibliométrico**

Año	País	Quartil	Tipo celular en estudio
2012 = 01 artículo	35,4% = EE. UU	83,8% = Q1	Humanas = 71,4%
2013 = 02 artículos	19,3% = China	100,0% = Q1 y Q2	Animales = 28,5%
2014 = 01 artículo	12,9% = Taiwán		
2015 = 04 artículos	12,9% = Japón		
2016 = 04 artículos	19,5% = Resto de los países		
2017 = 05 artículos			
2018 = 06 artículos			
2019 = 03 artículos			
2020 = 05 artículos			

Se puede observar una constante tasa de estudios de investigación a lo largo de los años con un incremento entre el año 2017 y el 2020, representando el 60% de los estudios en estos 4 últimos años. Los países con mayor número de publicaciones corresponden a EE. UU y China, representando un 51,4% de la totalidad de los artículos incluidos. En cuanto al factor de impacto 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%.

#### **5.4. Análisis de validez interna**

Una vez realizado el análisis de validez interna con la “Guía de lectura crítica de estudios observacionales en epidemiología” (15) simplificada y aplicado a la totalidad de los artículos seleccionados, 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.

#### **5.5. Análisis de variables**

El objetivo de nuestra investigación es conocer los mecanismos de acción mediante los cuales la microbiota oral es capaz de generar carcinogénesis en diferentes órganos del cuerpo.

Según la información obtenida, determinamos cuatro tipos de cáncer (variable principal): oral, colon, páncreas y de esófago, siendo estos los más estudiados. A continuación, presentaremos los mecanismos de acción encontrados en los diferentes artículos, divididos en cuatro tablas según el tipo de cáncer (variable principal) junto a las variables secundarias (bacteria estudiada y sitios de acción; medio, vías y DNA).

**Tabla IX. Resultados de los mecanismos de acción de la microbiota oral en cáncer oral.**

ARTÍCULO	BACTERIA	MEDIO	VÍAS SEÑALIZACIÓN	DNA
1. Periodontal pathogens are a risk factor of oral squamous cell carcinoma, independent of tobacco and alcohol and human papillomavirus	Prevotella, Alloprevotella, Fusobacterium, Veillonella, Porphyromonas.	Aumento de los niveles de IL1 $\beta$ salival.	Activación de TLR (receptores tipo Toll)	Sobrevida de células cancerosas por aumento de genes para HSP90A.
2. Alterations in oral bacterial communities are associated with risk factors for oral and oropharyngeal cancer	Microbios anaerobios	Interrupción de la saturación de nichos de especies, eliminando un subconjunto de organismos, alterando la composición de la comunidad, reduciendo la diversidad alfa y aumentando la diversidad beta.		
3. The oral microbiota may have influence on oral cancer	Fusobacterium Nucleatum, Prevotella intermedia, Prevotella intermedia, Porphyromonas gingivalis	Productos de fermentación asociados con inflamación crónica. Inhibición de la función de las células T y las células NK al interactuar directamente con CEACAM1.	Síntesis de proteasas. LPS mejoran la progresión y la migración de OSCC. LPS activa a TLR4, disminuyendo ataque de linfocitos CD8 y NK.	



4. Inflammatory bacteriome featuring fusobacterium Nucleatum and pseudomonas aeruginosa identified in association with oral squamous cell carcinoma	Fusobacterium Nucleatum, Pseudomonas aeruginosa		Reducción de expresión de E-cadherina por factor Lasl.  Inducción de inflamación por flagelos	Inestabilidad cromosómica por roturas del ADN. Actividad proinflamatoria y quimiotáctica.
5. Microbial communities associated with primary and metastatic head and neck squamous cell carcinoma a high fusobacterial and low streptococcal signature	Treponema Denticola, Fusobacterium, Bacteroidetes		Alteración de la integridad endotelial.  Inhibición de muerte de células tumorales.  Destrucción de membrana basal.	
6. Compositional and functional variations of oral microbiota associated with the mutational changes in oral cancer	Firmicutes, Bacteroidetes	Generación de ROS.		Las genotoxinas microbianas inducen mutaciones en el ADN. Alteraciones de genes supresores de tumores y protooncogenes.
7. The salivary microbiome as an indicator of carcinogenesis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma: A pilot study	Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria	Modificación de entorno tumoral por baja de pH. Generación de radicales libres	.	Alteración de genes supresores y protooncogenes
8. Oral microbiota community dynamics associated with oral squamous cell carcinoma staging	Fusobacterium, Bacteroidetes, Actinobacteria.	Aumento metabolismo de metano y fosforilación oxidativa.		
9. The interplay between oral microbiome, lifestyle factors and genetic polymorphisms in the risk of oral squamous cell carcinoma	Fusobacterium Nucleatum, Porphyromonas gingivalis	Aumento de IL1 $\beta$ salival.		Polimorfismos genéticos de TLR2 y TLR4.
10. Porphyromonas gingivalis Promotes 4-Nitroquinoline-1-oxide-induced oral carcinogenesis with an alteration of fatty acid metabolism	Porphyromonas gingivalis		Aumento expresión de FASN y ACC1. Activación vías de síntesis de FA de Novo.	

11. Increased virulence of the oral microbiome in oral squamous cell carcinoma revealed by metatranscriptome analyses	Fusobacterium Nucleatum.		Aumento quimiotaxis, proteasas, síntesis y ensamblaje de flagelos. Aumento proteólisis, metabolismo de carbohidratos.	Alteración en reparación de errores de emparejamiento del ADN.
12. The oral mouse microbiome promotes tumorigenesis in oral squamous cell carcinoma	Fusobacterium Nucleatum, Porphyromonas gingivalis		Infiltración de células T citotóxicas CD8 +, células T auxiliares CD4 + y células mieloides. Aumento de transporte de nitrógeno /sustancias orgánicas, proteólisis. Aumento de actividades de regulación de la vía de señalización canónica Wnt.	
13. Periodontal pathogens Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium Nucleatum promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model	Fusobacterium Nucleatum y Porphyromonas gingivalis		Activación de STAT3	

Del total de artículos seleccionados, trece informaban mecanismos de acción en la aparición y/o progresión de cáncer oral.

Estos mecanismos son:

- Medio extracelular: Aumento de radicales libres (NOS y ROS), disminución del pH, modificación de las colonias, aumento de inflamación crónica (aumento de IL1B salival), disminución específica del sistema inmunológico, aumento de productos de fermentación.
- Vías de señalización: Aumento de invasión tumoral y progresión. (Disminución de E-Cadherinas, por LPS, alteración endotelial, proteasas, destrucción de la membrana celular), disminución de muerte de células tumorales (inhibición linfocitos CD8), activación de TLRs, aumento de inflamación crónica (flagelos, infiltración de células T), activación de vías promotoras de inflamación (activación STAT3)

- **DNA:** Mutaciones (por ROS y NOS, inestabilidad cromosómica, acción de genotoxinas, alteración en reparación de errores ADN, polimorfismos genéticos de receptores tipo Toll), disminución de genes supresores (p53), aumento de oncogenes (HSP90A).

**Tabla X. Resultados de los mecanismos de acción de la microbiota oral en cáncer de colon.**

ARTÍCULO	BACTERIA	MEDIO	VÍAS SEÑALIZACIÓN	DNA
1.Relationship between Fusobacterium Nucleatum inflammatory mediators and microRNAs in colorectal carcinogenesis	Fusobacterium Nucleatum		Reconocimiento de TLR y activación de la vía NF-κB Fad A activa la vía de la B-catenina Fap2 (lectina de FN) aumenta la inflamación inmunomediada Activación las vías JAK / STAT y MAPK / ERK	Inestabilidad de microsatélites (MSI), el fenotipo metilador de islas CpG (CIMP) y mutaciones en los genes BRAF y KRAS. Metilación aberrante del ADN por generación de ROS.
2.Fusobacterium Nucleatum as a prognostic marker of colorectal cancer in a Japanese population	Fusobacterium Nucleatum		Invasión mediante Fad A, que se une a E cadherina. Inhibición CD3: Inmunidad tumoral dependiente de células T Invasión mediante Fad A FN que se une a E-cadherina, activa B-señalización de catenina, y regula diferencialmente las respuestas inflamatorias y oncogénicas.	
3.Fusobacterium Nucleatum associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome	Fusobacterium Nucleatum			Aumento de la expresión de ARNm de las citocinas proinflamatorias TNF - α e IL-1 β

4. Fusobacterium Nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-Cadherin/ $\beta$ -Catenin signaling via its Fad A adhesin	Fusobacterium Nucleatum		Estimulación de expresión de genes inflamatorios: NF-kB y citocinas IL-6, 8 y 18	
5. Fusobacterium Nucleatum and T-cells in colorectal carcinoma	Fusobacterium Nucleatum		Reclutamiento de células supresoras derivadas de mieloides en el microambiente tumoral. Estas inhiben la proliferación de células T e induce su apoptosis	
6. Association of Fusobacterium Nucleatum with clinical and molecular features in colorectal serrated pathway	Fusobacterium Nucleatum			Metilación de MLH1
7. Berberine may rescue Fusobacterium Nucleatum-induced colorectal tumorigenesis by modulating the tumor microenvironment	Fusobacterium Nucleatum		Aumento de niveles de IL-17F / 21/22/23/31 y CD40L Activación vías JAK / STAT y MAPK / ERK	
8. Fusobacterium Nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor immune microenvironment	Fusobacterium Nucleatum	Productos del metabolismo de aminoácidos funcionan como quimioatrayentes de células mieloides.		Reducción de actividad enzimática de las proteínas de reparación de errores de apareamiento (MMR) provocando el silenciamiento epigenético de la proteína MMR, MLH1 por ROS e inflamación

Del total de artículos seleccionados, ocho informaban mecanismos de acción en la aparición y/o progresión de cáncer colorrectal. Estos mecanismos son:

- Medio extracelular: Disminución de la respuesta inmunológica (quimiotaxis de células mieloides).
- Vía de señalización: Aumento de proliferación, invasión, progresión y supervivencia celular (activación de la vía NF-KB), aumento de la invasión tumoral (activación de la vía B-catenina y E-cadherina), aumento de inflamación inmunomediada (aumento de Fap2, KF-KB y IL-6,

8 y 16), activación de vías promotoras de inflamación (vías JAK/STAT y MAPK/ERK), evasión respuesta inmunitaria (inhibición de CD3+ y reclutamiento de células supresoras derivadas de mieloides).

- **DNA:** Mutaciones (inestabilidad microsátélites, metilación DNA por ROS y de MLH1, silenciamiento epigenético de proteínas MMR y MLH1), aumento expresión de genes proinflamatorios (TNF-alfa e IL-1B)

**Tabla XI. Resultados de los mecanismos de acción de la microbiota oral en cáncer de páncreas.**

ARTÍCULO	BACTERIA	MEDIO	VÍAS SEÑALIZACIÓN	DNA
1. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case- control study	Porphyromonas Gingivalis, Aggregatibacter actinomycetem comitans		Activación vía TLR9 la cual actúa con receptor CCL11 el cual promueve la proliferación de las células neoplásicas. Aumenta células T reguladoras en el microambiente tumoral evadiendo respuesta inmune.	
2. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer	Bacterias gramnegativas		LPS promueve activación de NF-KB, la cual permite el desarrollo y progresión del cáncer, en aspectos como supervivencia, proliferación, control del ciclo celular, angiogénesis e invasión	
3. Enrichment of oral microbiota in early cystic precursors to invasive pancreatic cancer	Fusobacterium Nucleatum	El ambiente hipóxico del tumor contribuye al aumento de la presencia de FN y sus propiedades tumorogénicas.		
4. Intracellular Porphyromonas gingivalis Promotes the Tumorigenic Behavior of Pancreatic Carcinoma Cells	Porphyromonas Gingivalis	Aumento de proliferación celular por aumento de hipoxia.	Aumenta vía AKT, aumentando expresión de ciclina D1, aumentando progresión celular.	

			Modifica TLR2 de células inmunes y evade sus respuestas	
5. Lactobacillus Attenuate the Progression of Pancreatic Cancer Promoted by Porphyromonas Gingivalis in K-rasG12D Transgenic Mice	Porphyromonas Gingivalis		Bloquea la señal de peligro extracelular, aumentando la proliferación y supervivencia de células epiteliales. Esto lo hace inhibiendo la apoptosis intrínseca por activación de vía PI3K / Akt. Promueve la TEM (transición epitelio mesénquima) y estimula producción de Metaloproteinasa 9, vía E-cadherina. Produce anergia y apoptosis de linfocitos T por aumento de receptores B7.	Bloquea P53 al mantenerlo subfosforilado. Aumenta la producción de citoquina TGF- $\beta$ . Con esto se Aumenta el factor de transcripción Smad3 promoviendo el desarrollo tumoral.
6. Characterization of Oral Microbiome and Exploration of Potential Biomarkers in Patients with Pancreatic Cancer	Neisseria, Fusobacterium Nucleatum	Baja pH, aumento metástasis.	Aumento de Fad A (factor cancerígeno de FN), promueve oncogénesis y vía Wnt.	
7. Association of Fusobacterium species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis	Fusobacterium Nucleatum	Aumento de radicales libres, IL-6 y TNF		Produce silenciamiento epigenético de proteína de reparación de errores MLH1 y el fenotipo metilador de islas CpG (CIMP).

Del total de artículos seleccionados, siete informaban mecanismos de acción en la aparición y/o progresión de cáncer de páncreas. Estos mecanismos son:

- Medio extracelular: Aumento de proliferación bacteriana por disminución de pH y aumento de radicales libres, IL-6 y TNF.

- Vías de señalización: Proliferación de células neoplásicas (activación vía TLR9), evasión de la respuesta inmunitaria y bloqueo de señal peligro extracelular (aumento de células T y modificación de TLR2), aumento de proliferación, invasión, progresión y supervivencia celular (aumento de TEM, MMP-9, activación complejo proteico NF-KB y vía AKT), producción de anergia (aumento de receptores B7) y activación de oncogenes (aumento de Fad A).
- ADN: Inhibición de genes supresores de tumores (p53), promoción de desarrollo tumoral por aumento de TGF-B, mutaciones (silenciamiento epigenético).

**Tabla XII. Resultados de los mecanismos de acción de la microbiota oral en cáncer de esófago.**

ARTÍCULO	BACTERIA	MEDIO	VÍAS SEÑALIZACIÓN	DNA
1. Porphyromonas gingivalis promotes progression of esophageal squamous cell cancer via TGFβ-dependent Smad/YAP/TAZ signaling	Porphyromona Gingivalis		Estimula la TEM por: regulación negativa de E-cadherina y sobre expresión de N-cadherina y el inductor EMT Snail. Además, provoca aumento de MMP-9.	Aumenta expresión de TGF-B en células, estimulando vías de SMAD y de GARP promoviendo capacidades tumorales de proliferación, migración, invasión y metástasis.
2. Presence of Porphyromonas gingivalis in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer	Porphyromona Gingivalis	.	Activa vías JAK2 y GSK3β, estimulando un factor de transcripción(NF-κB beta o CREB)  Aumenta producción de IL-6, estimulando STAT3, con acción protumoral en células epiteliales.  Evasión de la respuesta inmunitaria mediante la reducción de la IL- 1β de las células epiteliales, inactivando a los CD8+, a través de la secreción de NDK.	Acelera ciclo celular mediante manipulación de la actividad ciclina / CDK (quinasa dependiente de ciclina)

			Inhibe apoptosis de células epiteliales mediante activación de Jak1/Akt /Stat3, Bcl2 (anti apoptótico) Bax (pro apoptótico)  Reduce el nivel del gen supresor tumoral p53 al subfosforilarla	
3.Human Microbiome Fusobacterium in Esophageal Cancer Tissue Is Associated with Prognosis	Fusobacterium Nucleatum		Activación de quimiocinas. “Interacción citocina-receptor de citocina” fue la vía más regulada al alza en el cáncer de esófago positivo para F. nucleatum	

Del total de artículos seleccionados, tres informaban mecanismos de acción en la aparición y/o progresión de cáncer de esófago. Estos mecanismos son:

- Vías de señalización: Promoción de capacidades tumorales de proliferación, migración, invasión y metástasis (estimulación de TEM, aumento de MMP-9, activación de factor de transcripción NF-KB), evasión de la respuesta inmunitaria (disminución IL-1B e inactivación de linfocitos CD8+), inhibición apoptosis de células epiteliales (inhibición vías Jak1/Akt /Stat3, Bcl2 y Bax), y activación de quimiocinas.
- DNA: Aceleración de ciclo celular (manipulación de la actividad ciclina / CDK), aumento de proliferación, migración, invasión y metástasis (aumento de TGF-B y Smad y GARP). disminución de genes supresores de tumores (p53).

### 5.5.1. Resumen de variables, distribución por lugar de acción

Sintetizamos todos los mecanismos de acción que encontramos en los diferentes tipos de cáncer según lugar de acción. A modo de resumen presentamos una tabla para entregar la información recolectada de manera simplificada.



**Tabla XIII. Tabla Resumen; mecanismos carcinogénicos generales de la microbiota oral.**

<b>MECANISMOS CARCINOGENICOS GENERALES</b>	
<b>MEDIO EXTRACELULAR</b>	
	<b>Tipo de cáncer</b>
Disminución pH	Páncreas (30), Oral(46)
Aumento radicales libres	Páncreas(31), Oral(39)
Aumento de un estado proinflamatorio, aumento de IL-6 y TNF	Páncreas(31), Oral(47)
Quimiotaxis de células mieloides	Colorrectal(21)
Modificación de colonias	Oral(36)
Disminución del sistema inmunológico	Oral(47)
Aumento de productos de fermentación	Oral(40)
<b>VIAS DE SEÑALIZACION</b>	
	<b>Tipo de cáncer</b>
Activación de vía Wnt	Oral(44), Páncreas(30)
Interacción con E cadherinas y B catenina	Oral(37), Cólón(18), Esófago(32)
Interacción con Factores de transcripción: Stat 3, NF-KB, CreB	Oral(35), Colon(17), Esófago(33)
Activación de vías MAPK	Colon(23)
Activación de vía JAK, GSk3B, Stat	Esófago (33)
Estimulación de Bcl2 (inhibe apoptosis)	Esófago (33)
Inhibición de p53	Esófago (33)
Activación de vía PI3K / Akt.	Páncreas (29)
Activación de oncogenes (Fad)	Páncreas (30)
<b>DNA</b>	
	<b>Tipo de cáncer</b>
Disminución e inhibición de genes supresores de tumores	Páncreas(31), Oral(46), Esófago(32)
Promoción del desarrollo tumoral	Páncreas(29), Esófago (32)
Mutaciones	Páncreas(31), Cólón (17), Oral (41)
Aumento de genes proinflamatorios	Cólón (19)
Aumento de oncogenes	Oral (46)
Aceleración del ciclo celular	Esófago (33)

## 6. 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 (12).

Los artículos seleccionados en nuestra investigación presentaban una alta calidad metodológica, por lo que 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 mecanismos particulares para cada tipo de bacteria.

Los microorganismos registrados con mayor frecuencia corresponden a *Porphyromona Gingivalis* y *Fusobacterium Nucleatum*. Ambos comensales se encuentran relacionados a diversas enfermedades sistémicas, entre ellas el cáncer (48). *Fusobacterium Nucleatum* se vio involucrado en 18 de los 32 estudios seleccionados, representando el 57% de los artículos y *Porphyromona Gingivalis* fue estudiada en 10 artículos, representando 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 (49). Otro elemento a considerar es que los hábitos del paciente pueden generar modificaciones en la microbiota oral, lo que, a su vez, puede generar la aparición de especies más virulentas y nuevos cambios en este. Entre los hábitos más estudiados está el rol de la dieta en el cáncer (50).

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, determinamos que la evidencia actual es suficiente para aseverar que la microbiota oral tiene un rol en la carcinogénesis. Esto estaría determinado 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.

## 7. REFERENCIAS

1. Pascale A, Marchesi N, Marelli C, Coppola A, Luzi L, Govoni S, et al. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine*. 2018;61(3):357-71. doi: 10.1007/s12020-018-1605-5.
2. Dekaboruah E, Suryavanshi MV, Chettri D, Verma AK. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Arch Microbiol*. 2020;202(8):2147-67. doi: 10.1007/s00203-020-01931-x.
3. Salazar N, González S, Nogacka AM, Rios-Covián D, Arboleya S, Gueimonde M, et al. Microbiome: Effects of Ageing and Diet. *Curr Issues Mol Biol*. 2020;36:33-62. doi: 10.21775/cimb.036.033.
4. Chimenos-Küstner E, Giovannoni ML, Schemel-Suárez M. Dysbiosis as a determinant factor of systemic and oral pathology: importance of microbiome. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(7):305-9. doi: 10.1016/j.medcli.2017.05.036.
5. Lucas C, Barnich N, Nguyen HTT. Microbiota, Inflammation and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6). doi: 10.3390/ijms18061310.
6. Jia G, Zhi A, Lai PFH, Wang G, Xia Y, Xiong Z, et al. The oral microbiota – a mechanistic role for systemic diseases. *British Dental Journal*. 2018;224(6):447-55. doi: 10.1038/sj.bdj.2018.217.
7. Kilian M, Chapple IL, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AM, et al. The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J*. 2016;221(10):657-66. doi: 10.1038/sj.bdj.2016.865.
8. Le Bars P, Matamoros S, Montassier E, Le Vacon F, Potel G, Soueidan A, et al. The oral cavity microbiota: between health, oral disease, and cancers of the aerodigestive tract. *Can J Microbiol*. 2017;63(6):475-92. doi: 10.1139/cjm-2016-0603.
9. Arponen S. Microbiota oral y estilo de vida como base para la salud oral y sistémica. *El dentista moderno*. 2019;44.
10. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(11):800-12. doi: 10.1038/nrc3610.
11. Kumar PS. Oral microbiota and systemic disease. *Anaerobe*. 2013;24:90-3. doi: 10.1016/j.anaerobe.2013.09.010.
12. Blanca R, Ibieta-Zarco JGdlG-S, José Fernando Ortiz-Hernández. Microbiota oral asociada a cáncer. *Journal of Cancerology*. 2019;06.
13. Zerón GVA PL. *Fusobacterium nucleatum* ¿Un patógeno periodontal promotor de carcinogénesis colorrectal? *Rev ADM*. 2016. doi: 73(6):280-285.
14. Mascitti M, Togni L, Troiano G, Caponio VCA, Gissi DB, Montebugnoli L, et al. Beyond Head and Neck Cancer: The Relationship Between Oral Microbiota and Tumour Development in Distant Organs. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2019;9(232). doi: 10.3389/fcimb.2019.00232.
15. A C. Guía de lectura crítica de estudios observacionales en epidemiología. *Evid Actual Práct Ambul*. 2010;13:135:40.
16. Hanahan D, Weinberg Robert A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
17. Proença MA, Biselli JM, Succi M, Severino FE, Berardinelli GN, Caetano A, et al. Relationship between *Fusobacterium nucleatum*, inflammatory mediators and microRNAs in colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(47):5351-65. doi: 10.3748/wjg.v24.i47.5351.

18. Yamaoka Y, Suehiro Y, Hashimoto S, Hoshida T, Fujimoto M, Watanabe M, et al. *Fusobacterium nucleatum* as a prognostic marker of colorectal cancer in a Japanese population. *J Gastroenterol*. 2018;53(4):517-24. doi: 10.1007/s00535-017-1382-6.
19. Flanagan L, Schmid J, Ebert M, Soucek P, Kunicka T, Liska V, et al. *Fusobacterium nucleatum* associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(8):1381-90. doi: 10.1007/s10096-014-2081-3.
20. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ $\beta$ -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe*. 2013;14(2):195-206. doi: 10.1016/j.chom.2013.07.012.
21. Mima K, Sukawa Y, Nishihara R, Qian ZR, Yamauchi M, Inamura K, et al. *Fusobacterium nucleatum* and T Cells in Colorectal Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):653-61. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1377.
22. Ito M, Kanno S, Nosho K, Sukawa Y, Mitsuhashi K, Kurihara H, et al. Association of *Fusobacterium nucleatum* with clinical and molecular features in colorectal serrated pathway. *Int J Cancer*. 2015;137(6):1258-68. doi: 10.1002/ijc.29488.
23. Yu YN, Yu TC, Zhao HJ, Sun TT, Chen HM, Chen HY, et al. Berberine may rescue *Fusobacterium nucleatum*-induced colorectal tumorigenesis by modulating the tumor microenvironment. *Oncotarget*. 2015;6(31):32013-26. doi: 10.18632/oncotarget.5166.
24. Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M, et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe*. 2013;14(2):207-15. doi: 10.1016/j.chom.2013.07.007.
25. Fan X, Alekseyenko AV, Wu J, Peters BA, Jacobs EJ, Gapstur SM, et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut*. 2018;67(1):120-7. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312580.
26. Farrell JJ, Zhang L, Zhou H, Chia D, Elashoff D, Akin D, et al. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut*. 2012;61(4):582-8. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300784.
27. Gaiser RA, Halimi A, Alkharaan H, Lu L, Davanian H, Healy K, et al. Enrichment of oral microbiota in early cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Gut*. 2019;68(12):2186-94. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317458.
28. Gnanasekaran J, Binder Gallimidi A, Saba E, Pandi K, Eli Berchoer L, Hermano E, et al. Intracellular *Porphyromonas gingivalis* Promotes the Tumorigenic Behavior of Pancreatic Carcinoma Cells. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8). doi: 10.3390/cancers12082331.
29. Chen SM, Hsu LJ, Lee HL, Lin CP, Huang SW, Lai CJ, et al. *Lactobacillus* Attenuate the Progression of Pancreatic Cancer Promoted by *Porphyromonas Gingivalis* in K-ras(G12D) Transgenic Mice. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12). doi: 10.3390/cancers12123522.
30. Sun H, Zhao X, Zhou Y, Wang J, Ma R, Ren X, et al. Characterization of Oral Microbiome and Exploration of Potential Biomarkers in Patients with Pancreatic Cancer. *Biomed Res Int*. 2020;2020:4712498. doi: 10.1155/2020/4712498.
31. Mitsuhashi K, Nosho K, Sukawa Y, Matsunaga Y, Ito M, Kurihara H, et al. Association of *Fusobacterium* species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis. *Oncotarget*. 2015;6(9):7209-20. doi: 10.18632/oncotarget.3109.
32. Qi YJ, Jiao YL, Chen P, Kong JY, Gu BL, Liu K, et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes progression of esophageal squamous cell cancer via TGF $\beta$ -dependent

- Smad/YAP/TAZ signaling. *PLoS Biol.* 2020;18(9):e3000825. doi: 10.1371/journal.pbio.3000825.
33. Gao S, Li S, Ma Z, Liang S, Shan T, Zhang M, 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.* 2016;11:3. doi: 10.1186/s13027-016-0049-x.
  34. Yamamura K, Baba Y, Nakagawa S, Mima K, Miyake K, Nakamura K, et al. Human Microbiome *Fusobacterium Nucleatum* in Esophageal Cancer Tissue Is Associated with Prognosis. *Clin Cancer Res.* 2016;22(22):5574-81. doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-16-1786.
  35. Ganly I, Yang L, Giese RA, Hao Y, Nossa CW, Morris LGT, 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.* 2019;145(3):775-84. doi: 10.1002/ijc.32152.
  36. Börnigen D, Ren B, Pickard R, Li J, Ozer E, Hartmann EM, et al. Alterations in oral bacterial communities are associated with risk factors for oral and oropharyngeal cancer. *Sci Rep.* 2017;7(1):17686. doi: 10.1038/s41598-017-17795-z.
  37. Al-Hebshi NN, Nasher AT, Maryoud MY, Homeida HE, Chen T, Idris AM, et al. Inflammatory bacteriome featuring *Fusobacterium nucleatum* and *Pseudomonas aeruginosa* identified in association with oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep.* 2017;7(1):1834. doi: 10.1038/s41598-017-02079-3.
  38. Shin JM, Luo T, Kamarajan P, Fenno JC, Rickard AH, Kapila YL. Microbial Communities Associated with Primary and Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma - A High Fusobacterial and Low Streptococcal Signature. *Sci Rep.* 2017;7(1):9934. doi: 10.1038/s41598-017-09786-x.
  39. Yang SF, Huang HD, Fan WL, Jong YJ, Chen MK, Huang CN, et al. Compositional and functional variations of oral microbiota associated with the mutational changes in oral cancer. *Oral Oncol.* 2018;77:1-8. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.12.005.
  40. Yang CY, Yeh YM, Yu HY, Chin CY, Hsu CW, Liu H, et al. Oral Microbiota Community Dynamics Associated With Oral Squamous Cell Carcinoma Staging. *Front Microbiol.* 2018;9:862. doi: 10.3389/fmicb.2018.00862.
  41. Hsiao JR, Chang CC, Lee WT, Huang CC, Ou CY, Tsai ST, et al. The interplay between oral microbiome, lifestyle factors and genetic polymorphisms in the risk of oral squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis.* 2018;39(6):778-87. doi: 10.1093/carcin/bgy053.
  42. Wu JS, Zheng M, Zhang M, Pang X, Li L, Wang SS, et al. *Porphyromonas gingivalis* Promotes 4-Nitroquinoline-1-Oxide-Induced Oral Carcinogenesis With an Alteration of Fatty Acid Metabolism. *Front Microbiol.* 2018;9:2081. doi: 10.3389/fmicb.2018.02081.
  43. Yost S, Stashenko P, Choi Y, Kukuruzinska M, Genco CA, Salama A, et al. Increased virulence of the oral microbiome in oral squamous cell carcinoma revealed by metatranscriptome analyses. *Int J Oral Sci.* 2018;10(4):32. doi: 10.1038/s41368-018-0037-7.
  44. Stashenko P, Yost S, Choi Y, Danciu T, Chen T, Yoganathan S, et al. The Oral Mouse Microbiome Promotes Tumorigenesis in Oral Squamous Cell Carcinoma. *mSystems.* 2019;4(4). doi: 10.1128/mSystems.00323-19.
  45. Binder Gallimidi A, Fischman S, Revach B, Bulvik R, Maliutina A, Rubinstein AM, et al. Periodontal pathogens *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model. *Oncotarget.* 2015;6(26):22613-23. doi: 10.18632/oncotarget.4209.

46. Wolf A, Moissl-Eichinger C, Perras A, Koskinen K, Tomazic PV, Thurnher D. The salivary microbiome as an indicator of carcinogenesis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma: A pilot study. *Sci Rep.* 2017;7(1):5867. doi: 10.1038/s41598-017-06361-2.
47. Zhang L, Liu Y, Zheng HJ, Zhang CP. The Oral Microbiota May Have Influence on Oral Cancer. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:476. doi: 10.3389/fcimb.2019.00476.
48. Gholizadeh P, Eslami H, Yousefi M, Asgharzadeh M, Aghazadeh M, Kafil HS. Role of oral microbiome on oral cancers, a review. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2016;84:552-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.082>.
49. Boedtkjer E, Pedersen SF. The Acidic Tumor Microenvironment as a Driver of Cancer. *Annu Rev Physiol.* 2020;82:103-26. doi: 10.1146/annurev-physiol-021119-034627.
50. Steck SE, Murphy EA. Dietary patterns and cancer risk. *Nat Rev Cancer.* 2020;20(2):125-38. doi: 10.1038/s41568-019-0227-4.