

Estado:

Mecanismos de acción de la microbiota oral en el desarrollo del cáncer. Revisión sistemática exploratoria.

Consuelo López Matamala, Florencia Romero, Marcelo Sánchez

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.3219>

Enviado en: 2021-11-16

Postado en: 2021-11-17 (versión 1)

(AAAA-MM-DD)

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. López¹, Florencia P. Romero², Marcelo R. Sánchez³

¹Escuela de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Chile. Email consuelolopezmatamala@gmail.com. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6519-944X>

²Escuela de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Chile. Email florenciaa.romero98@gmail.com. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5873-0426>

³Escuela de Odontología, Departamento de Estomatología, Unidad de Patología y Medicina Oral, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Chile. Email marsanchez@utalca.cl . ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3731-499X>

Correspondencia: Dr. Marcelo Sánchez, MSc, Departamento de Estomatología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca Campus Norte, Edificio de Ciencias Biomédicas, Avenida Lircay S/N, Talca, Región del Maule 3460000, Chile. Tel +56 9 4188706. Email marsanchez@utalca.cl

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

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.

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

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). Estos incluyen piel, cavidad bucal, tracto respiratorio, tracto gastrointestinal, tracto urinario, tracto reproductivo, entre los más importantes (Dekaboruah et al., 2020). Por otro lado, el concepto de microbioma corresponde al conjunto de genomas de una comunidad microbiana (Salazar et al., 2020).

Las comunidades microbianas crean una relación biológica única denominada simbiosis, donde realizan 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 (Chimeno-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% de esta (Le Bars et al., 2017). 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 (Arponen, 2019). Cabe mencionar, que *Trichomonas tenax* y *Entamoeba gingivalis* son los dos principales protozoos que residen en la cavidad bucal del ser humano (Dekaboruah et al., 2020). Esta microbiota juega un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis oral, previniendo y protegiendo a la cavidad bucal del desarrollo de enfermedades (Jia et al., 2018). Un desequilibrio en este ecosistema oral se ha visto asociado a numerosas enfermedades tanto bucales (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 genética sumado a factores ambientales, los microorganismos están implicados en un 20% de las neoplasias malignas humanas (Schwabe & Jobin, 2013). Los microbios presentes en las mucosas pueden convertirse en un agente más de la carcinogénesis

(Schwabe & Jobin, 2013) o ser parte del microambiente tumoral de las neoplasias malignas, afectando el desarrollo, crecimiento y diseminación de este tipo de patologías (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 *Veillonela*, *Porphyromonas*, *Clostridium*, con lesiones potencialmente malignizantes (Blanca R. Ibieta-Zarco, 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 GVA, 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 general

Realizamos una revisión de los mecanismos carcinogénicos que utiliza la microbiota oral en el desarrollo y 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 los 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 (Tricco *et al.*, 2018), para la presentación de informes transparentes.

Estrategia de búsqueda

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 sus tres autores (C.L.; F.R.; M.S.) (Tabla I)

Criterios de inclusión y exclusión

Seleccionamos los 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. 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 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.

Evaluación de calidad

Realizamos una tabla de validez interna (Tabla II) 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 (Ciaipponi, 2010).

Análisis de variables

Determinamos cuatro tipos de cáncer y en cada uno de ellos 3 sitios de acción: “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; “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

Selección de artículos

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) (Figura 1.).

Análisis bibliométrico

Entre los años 2012 - 2014 se publicaron 4 de nuestros artículos seleccionados (13%), entre 2015 – 2017 hubo 13 artículos (42%) y entre 2018 – 2020 se publicaron 14 artículos (45%). 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% (Tabla III).

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 (Tablas IV; V; VI; VII).

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 (Blanca R. Ibieta-Zarco, 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 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.

Conflictos de interés

Todos los autores declaran que no tienen conflictos de interés

Contribuciones de los autores

Conceptualización, C.L., F.R. y M.S.; metodología, C.L., F.R. y M.S.; validación, C.L., F.R. y M.S.; investigación, C.L., F.R. y M.S.; recuperación de datos, C.L., F.R. y M.S.; redacción-preparación del borrador original, C.L., F.R. y M.S.; redacción, revisión y edición, C.L., F.R. y M.S.; supervisión, M.S. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Disponibilidad de datos y materiales

Todos los conjuntos de datos generados o analizados durante el estudio se incluyen en el preprint publicado.

REFERENCIAS

- Al-Hebshi, N. N., Nasher, A. T., Maryoud, M. Y., Homeida, H. E., Chen, T., Idris, A. M., & Johnson, N. W. (2017). Inflammatory bacteriome featuring *Fusobacterium nucleatum* and *Pseudomonas aeruginosa* identified in association with oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep*, 7(1), 1834. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02079-3>
- Arponen, S. (2019). Microbiota oral y estilo de vida como base para la salud oral y sistémica. *El dentista moderno*, 44.
- Binder Gallimidi, A., Fischman, S., Revach, B., Bulvik, R., Maliutina, A., Rubinstein, A. M., Nussbaum, G., & Elkin, M. (2015). Periodontal pathogens *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model. *Oncotarget*, 6(26), 22613-22623. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4209>
- Blanca R. Ibieta-Zarco, J. G. d. I. G.-S., José Fernando Ortiz-Hernández. (2019). Microbiota oral asociada a cáncer. *Journal of Cancerology*, 06.
- Boedtkjer, E., & Pedersen, S. F. (2020). The Acidic Tumor Microenvironment as a Driver of Cancer. *Annu Rev Physiol*, 82, 103-126. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034627>
- Börnigen, D., Ren, B., Pickard, R., Li, J., Ozer, E., Hartmann, E. M., Xiao, W., Tickle, T., Rider, J., Gevers, D., Franzosa, E. A., Davey, M. E., Gillison, M. L., & Huttenhower, C. (2017). Alterations in oral bacterial communities are associated with risk factors for oral and oropharyngeal cancer. *Sci Rep*, 7(1), 17686. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17795-z>
- 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., Yang, C. C., & Jan, M. S. (2020). *Lactobacillus Attenuate the Progression of Pancreatic Cancer Promoted by Porphyromonas Gingivalis in K-ras(G12D) Transgenic Mice.* *Cancers (Basel)*, 12(12). <https://doi.org/10.3390/cancers12123522>
- Chimenos-Küstner, E., Giovannoni, M. L., & Schemel-Suárez, M. (2017). Dysbiosis as a determinant factor of systemic and oral pathology: importance of microbiome. *Med Clin (Barc)*, 149(7), 305-309. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.05.036> (Disbiosis como factor determinante de enfermedad oral y sistémica: importancia del microbioma.)
- Ciapponi, A. (2010). Guía de lectura crítica de estudios observacionales en epidemiología. *Evid Actual Práct Ambul.*, 13, 135:140.
- Dekaboruah, E., Suryavanshi, M. V., Chettri, D., & Verma, A. K. (2020). Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Arch Microbiol*, 202(8), 2147-2167. <https://doi.org/10.1007/s00203-020-01931-x>
- 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., Ravel, J., Hayes, R. B., & Ahn, J. (2018). Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut*, 67(1), 120-127. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312580>
- Farrell, J. J., Zhang, L., Zhou, H., Chia, D., Elashoff, D., Akin, D., Paster, B. J., Joshipura, K., & Wong, D. T. (2012). Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut*, 61(4), 582-588. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300784>
- Flanagan, L., Schmid, J., Ebert, M., Soucek, P., Kunicka, T., Liska, V., Bruha, J., Neary, P., Dezeeuw, N., Tommasino, M., Jenab, M., Prehn, J. H., & Hughes, D. J. (2014). *Fusobacterium nucleatum* associates with stages of colorectal neoplasia development,

- colorectal cancer and disease outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 33(8), 1381-1390. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2081-3>
- Gaiser, R. A., Halimi, A., Alkharan, H., Lu, L., Davanian, H., Healy, K., Hugerth, L. W., Ateeb, Z., Valente, R., Fernández Moro, C., Del Chiaro, M., & Sällberg Chen, M. (2019). Enrichment of oral microbiota in early cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Gut*, 68(12), 2186-2194. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317458>
- Ganly, I., Yang, L., Giese, R. A., Hao, Y., Nossa, C. W., Morris, L. G. T., Rosenthal, M., Migliacci, J., Kelly, D., Tseng, W., Hu, J., Li, H., Brown, S., & Pei, Z. (2019). 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), 775-784. <https://doi.org/10.1002/ijc.32152>
- Gao, S., Li, S., Ma, Z., Liang, S., Shan, T., Zhang, M., Zhu, X., Zhang, P., Liu, G., Zhou, F., Yuan, X., Jia, R., Potempa, J., Scott, D. A., Lamont, R. J., Wang, H., & Feng, X. (2016). 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. <https://doi.org/10.1186/s13027-016-0049-x>
- Gholizadeh, P., Eslami, H., Yousefi, M., Asgharzadeh, M., Aghazadeh, M., & Kafil, H. S. (2016). Role of oral microbiome on oral cancers, a review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84, 552-558. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.082>
- Gnanasekaran, J., Binder Gallimidi, A., Saba, E., Pandi, K., Eli Berchoer, L., Hermano, E., Angabo, S., Makkawi, H. A., Khashan, A., Daoud, A., Elkin, M., & Nussbaum, G. (2020). Intracellular Porphyromonas gingivalis Promotes the Tumorigenic Behavior of Pancreatic Carcinoma Cells. *Cancers (Basel)*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/cancers12082331>
- Hanahan, D., & Weinberg, Robert A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- 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., Wu, Y. H., Hsueh, W. T., Wu, S. Y., Yen, C. J., Chang, J. Y., Lin, C. L., Weng, Y. L., Yang, H. C., Chen, Y. S., & Chang, J. S. (2018). The interplay between oral microbiome, lifestyle factors and genetic polymorphisms in the risk of oral squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis*, 39(6), 778-787. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy053>
- Ito, M., Kanno, S., Noshō, K., Sukawa, Y., Mitsushashi, K., Kurihara, H., Igarashi, H., Takahashi, T., Tachibana, M., Takahashi, H., Yoshii, S., Takenouchi, T., Hasegawa, T., Okita, K., Hirata, K., Maruyama, R., Suzuki, H., Imai, K., Yamamoto, H., & Shinomura, Y. (2015). Association of Fusobacterium nucleatum with clinical and molecular features in colorectal serrated pathway. *Int J Cancer*, 137(6), 1258-1268. <https://doi.org/10.1002/ijc.29488>
- Jia, G., Zhi, A., Lai, P. F. H., Wang, G., Xia, Y., Xiong, Z., Zhang, H., Che, N., & Ai, L. (2018). The oral microbiota – a mechanistic role for systemic diseases. *British Dental Journal*, 224(6), 447-455. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.217>
- Kilian, M., Chapple, I. L., Hannig, M., Marsh, P. D., Meuric, V., Pedersen, A. M., Tonetti, M. S., Wade, W. G., & Zaura, E. (2016). The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J*, 221(10), 657-666. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.865>
- 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., El-Omar, E. M., Brenner, D., Fuchs, C. S., Meyerson, M., & Garrett, W. S. (2013). Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe*, 14(2), 207-215. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.07.007>

- Kumar, P. S. (2013). Oral microbiota and systemic disease. *Anaerobe*, 24, 90-93. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.09.010>
- Le Bars, P., Matamoros, S., Montassier, E., Le Vacon, F., Potel, G., Soueidan, A., Jordana, F., & de La Cochetière, M. F. (2017). The oral cavity microbiota: between health, oral disease, and cancers of the aerodigestive tract. *Can J Microbiol*, 63(6), 475-492. <https://doi.org/10.1139/cjm-2016-0603>
- Lucas, C., Barnich, N., & Nguyen, H. T. T. (2017). Microbiota, Inflammation and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*, 18(6). <https://doi.org/10.3390/ijms18061310>
- Mascitti, M., Togni, L., Troiano, G., Caponio, V. C. A., Gissi, D. B., Montebugnoli, L., Procaccini, M., Lo Muzio, L., & Santarelli, A. (2019). Beyond Head and Neck Cancer: The Relationship Between Oral Microbiota and Tumour Development in Distant Organs [Mini Review]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9(232). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00232>
- Mima, K., Sukawa, Y., Nishihara, R., Qian, Z. R., Yamauchi, M., Inamura, K., Kim, S. A., Masuda, A., Nowak, J. A., Noshu, K., Kostic, A. D., Giannakis, M., Watanabe, H., Bullman, S., Milner, D. A., Harris, C. C., Giovannucci, E., Garraway, L. A., Freeman, G. J., . . . Ogino, S. (2015). Fusobacterium nucleatum and T Cells in Colorectal Carcinoma. *JAMA Oncol*, 1(5), 653-661. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1377>
- Mitsuhashi, K., Noshu, K., Sukawa, Y., Matsunaga, Y., Ito, M., Kurihara, H., Kanno, S., Igarashi, H., Naito, T., Adachi, Y., Tachibana, M., Tanuma, T., Maguchi, H., Shinohara, T., Hasegawa, T., Imamura, M., Kimura, Y., Hirata, K., Maruyama, R., . . . Shinomura, Y. (2015). Association of Fusobacterium species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis. *Oncotarget*, 6(9), 7209-7220. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3109>
- Pascale, A., Marchesi, N., Marelli, C., Coppola, A., Luzi, L., Govoni, S., Giustina, A., & Gazzaruso, C. (2018). Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine*, 61(3), 357-371. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1605-5>
- 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. (2018). Relationship between Fusobacterium nucleatum, inflammatory mediators and microRNAs in colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol*, 24(47), 5351-5365. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i47.5351>
- 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., Liu, Q. W., Mi, Y. J., Guo, X. Q., Wang, M., Liang, G. F., Lamont, R. J., Wang, H., Zhou, F. Y., Feng, X. S., & Gao, S. G. (2020). Porphyromonas gingivalis promotes progression of esophageal squamous cell cancer via TGFβ-dependent Smad/YAP/TAZ signaling. *PLoS Biol*, 18(9), e3000825. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000825>
- Rubinstein, M. R., Wang, X., Liu, W., Hao, Y., Cai, G., & Han, Y. W. (2013). Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/β-catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe*, 14(2), 195-206. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.07.012>
- Salazar, N., González, S., Nogacka, A. M., Rios-Covián, D., Arboleya, S., Gueimonde, M., & Reyes-Gavilán, C. G. L. (2020). Microbiome: Effects of Ageing and Diet. *Curr Issues Mol Biol*, 36, 33-62. <https://doi.org/10.21775/cimb.036.033>
- Schwabe, R. F., & Jobin, C. (2013). The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer*, 13(11), 800-812. <https://doi.org/10.1038/nrc3610>

- Shin, J. M., Luo, T., Kamarajan, P., Fenno, J. C., Rickard, A. H., & Kapila, Y. L. (2017). 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. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09786-x>
- Stashenko, P., Yost, S., Choi, Y., Danciu, T., Chen, T., Yoganathan, S., Kressirer, C., Ruiz-Tourrella, M., Das, B., Kokaras, A., & Frias-Lopez, J. (2019). The Oral Mouse Microbiome Promotes Tumorigenesis in Oral Squamous Cell Carcinoma. *mSystems*, 4(4). <https://doi.org/10.1128/mSystems.00323-19>
- Steck, S. E., & Murphy, E. A. (2020). Dietary patterns and cancer risk. *Nat Rev Cancer*, 20(2), 125-138. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0227-4>
- Sun, H., Zhao, X., Zhou, Y., Wang, J., Ma, R., Ren, X., Wang, H., & Zou, L. (2020). Characterization of Oral Microbiome and Exploration of Potential Biomarkers in Patients with Pancreatic Cancer. *Biomed Res Int*, 2020, 4712498. <https://doi.org/10.1155/2020/4712498>
- Wolf, A., Moissl-Eichinger, C., Perras, A., Koskinen, K., Tomazic, P. V., & Thurnher, D. (2017). The salivary microbiome as an indicator of carcinogenesis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma: A pilot study. *Sci Rep*, 7(1), 5867. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06361-2>
- 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., & Liang, X. H. (2018). Porphyromonas gingivalis Promotes 4-Nitroquinoline-1-Oxide-Induced Oral Carcinogenesis With an Alteration of Fatty Acid Metabolism. *Front Microbiol*, 9, 2081. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02081>
- Yamamura, K., Baba, Y., Nakagawa, S., Mima, K., Miyake, K., Nakamura, K., Sawayama, H., Kinoshita, K., Ishimoto, T., Iwatsuki, M., Sakamoto, Y., Yamashita, Y., Yoshida, N., Watanabe, M., & Baba, H. (2016). Human Microbiome Fusobacterium Nucleatum in Esophageal Cancer Tissue Is Associated with Prognosis. *Clin Cancer Res*, 22(22), 5574-5581. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-16-1786>
- Yamaoka, Y., Suehiro, Y., Hashimoto, S., Hoshida, T., Fujimoto, M., Watanabe, M., Imanaga, D., Sakai, K., Matsumoto, T., Nishioka, M., Takami, T., Suzuki, N., Hazama, S., Nagano, H., Sakaida, I., & Yamasaki, T. (2018). Fusobacterium nucleatum as a prognostic marker of colorectal cancer in a Japanese population. *J Gastroenterol*, 53(4), 517-524. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1382-6>
- 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., & Chang, Y. L. (2018). Oral Microbiota Community Dynamics Associated With Oral Squamous Cell Carcinoma Staging. *Front Microbiol*, 9, 862. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00862>
- 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. (2018). Compositional and functional variations of oral microbiota associated with the mutational changes in oral cancer. *Oral Oncol*, 77, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.12.005>
- Yost, S., Stashenko, P., Choi, Y., Kukuruzinska, M., Genco, C. A., Salama, A., Weinberg, E. O., Kramer, C. D., & Frias-Lopez, J. (2018). Increased virulence of the oral microbiome in oral squamous cell carcinoma revealed by metatranscriptome analyses. *Int J Oral Sci*, 10(4), 32. <https://doi.org/10.1038/s41368-018-0037-7>
- 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., Qin, W. X., Ma, X., Shen, N., Hong, J., & Fang, J. Y. (2015). Berberine may rescue Fusobacterium nucleatum-induced colorectal tumorigenesis by modulating the

tumor microenvironment. *Oncotarget*, 6(31), 32013-32026.

<https://doi.org/10.18632/oncotarget.5166>

Zerón GVA, P. L. (2016). Fusobacterium nucleatum ¿Un patógeno periodontal promotor de carcinogénesis colorrectal? *Rev ADM*. [https://doi.org/73\(6\):280-285](https://doi.org/73(6):280-285)

Zhang, L., Liu, Y., Zheng, H. J., & Zhang, C. P. (2019). The Oral Microbiota May Have Influence on Oral Cancer. *Front Cell Infect Microbiol*, 9, 476.

<https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00476>

TABLAS

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).

TABLA II. 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	Medi a	Baj a			

TABLA III. 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/ β -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	Mitsuhashi K, <i>et al.</i> (31)	2015	Japón	Q2
Porphyromonas gingivalis promotes progression of esophageal squamous cell cancer via TGFβ-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	CE	Shegan Gao, <i>et al.</i> (33)	2016	China	Q2

clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer					
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

TABLA IV. 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, Cólon, 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

Tabla resumen de mecanismos generales etiopatogénicos registrados en los artículos seleccionados y que son utilizados por la microbiota oral en el desarrollo de la carcinogénesis en los cuatro tipos de cáncer: Oral, Esófago, Colorrectal y Páncreas.

Tabla V. Resultados de los mecanismos de acción de la microbiota oral en el 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 IL1β 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, Fusobacteria, 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, Bacteroides, 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	Fusobacteria, Bacteroides, 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 β 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.	

<p>13. Periodontal pathogens Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model</p>	<p>Fusobacterium Nucleatum y Porphyromonas gingivalis</p>		<p>Activación de STAT3</p>	
---	---	--	----------------------------	--

Tabla VI. Resultados de los mecanismos de acción de la microbiota oral en el cáncer de colon.

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

3. <i>Fusobacterium Nucleatum</i> associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome	<i>Fusobacterium Nucleatum</i>			Aumento de la expresión de ARNm de las citocinas proinflamatorias TNF - α e IL-1 β
4. <i>Fusobacterium Nucleatum</i> promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-Cadherin/ β -Catenin signaling via its Fad A adhesin	<i>Fusobacterium Nucleatum</i>		Estimulación de expresión de genes inflamatorios: NF- κ B y citocinas IL-6, 8 y 18	
5. <i>Fusobacterium Nucleatum</i> and T-cells in colorectal carcinoma	<i>Fusobacterium Nucleatum</i>		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 <i>Fusobacterium Nucleatum</i> with clinical and molecular features in colorectal serrated pathway	<i>Fusobacterium Nucleatum</i>			Metilación de MLH1
7. Berberine may rescue <i>Fusobacterium Nucleatum</i> -induced colorectal tumorigenesis by modulating the tumor microenvironment	<i>Fusobacterium Nucleatum</i>		Aumento de niveles de IL-17F / 21/22/23/31 y CD40L Activación vías JAK / STAT y MAPK / ERK	
8. <i>Fusobacterium Nucleatum</i> potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor immune microenvironment	<i>Fusobacterium Nucleatum</i>	Productos del metabolismo de aminoácidos funcionan como quimio atrayentes 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
--	--	--	--	----------------------------

Tabla VII. Resultados de los mecanismos de acción de la microbiota oral en el 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 tumorigénicas.		
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		<p>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.</p> <p>Promueve la TEM (transición epitelio mesénquima) y estimula producción de Metaloproteinasa 9, vía E-cadherina.</p> <p>Produce anergia y apoptosis de linfocitos T por aumento de receptores B7.</p>	<p>Bloquea P53 al mantenerlo subfosforilado.</p> <p>Aumenta la producción de citoquina TGF-β. Con esto se aumenta el factor de transcripción Smad3 promoviendo el desarrollo tumoral.</p>
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).

Tabla VIII. Resultados de los mecanismos de acción de la microbiota oral en el cáncer de esófago.

ARTÍCULO	BACTERIA	MEDIO	VÍAS SEÑALIZACIÓN	DNA
----------	----------	-------	-------------------	-----

<p>1. Porphyromonas gingivalis promotes progression of esophageal squamous cell cancer via TGFβ-dependent Smad/YAP/TAZ signaling</p>	<p>Porphyromona Gingivalis</p>		<p>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.</p>	<p>Aumenta expresión de TGF-B en células, estimulando vías de SMAD y de GARP promoviendo capacidades tumorales de proliferación, migración, invasión y metástasis.</p>
<p>2. Presence of Porphyromonas gingivalis in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer</p>	<p>Porphyromona Gingivalis</p>		<p>Activa vías JAK2 y GSK3β, estimulando un factor de transcripción(NF-κB beta o CREB)</p> <p>Aumenta producción de IL-6, estimulando STAT3, con acción protumoral en células epiteliales.</p> <p>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.</p> <p>Inhibe apoptosis de células epiteliales mediante activación de Jak1/Akt /Stat3, Bcl2 (antiapoptótico) Bax (proapoptótico)</p> <p>Reduce el nivel del gen supresor tumoral p53 al subfosforilarla</p>	<p>Acelera ciclo celular mediante manipulación de la actividad ciclina / CDK (quinasa dependiente de ciclina)</p>
<p>3. Human Microbiome Fusobacterium in Esophageal Cancer Tissue</p>	<p>Fusobacterium nucleatum</p>		<p>Activación de quimiocinas.</p>	

Is Associated with Prognosis			“Interacción citocina-receptor de citocina” fue la vía más regulada al alza en el cáncer de esófago positivo para F. nucleatum
------------------------------	--	--	--

FIGURAS

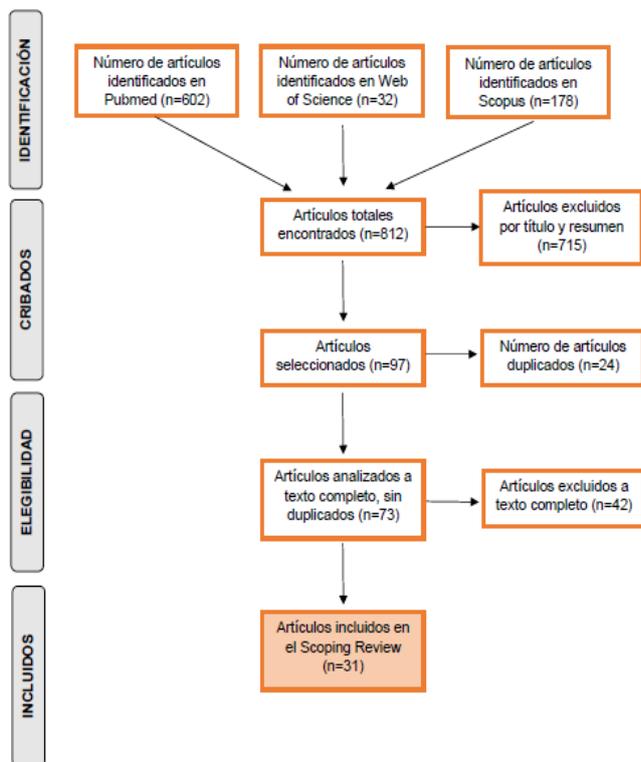


Figura 1. Diagrama de Flujo PRISMA Scr. Para la selección de artículos de forma sistematizada y libre de sesgos.

Este preprint fue presentado bajo las siguientes condiciones:

- Los autores declaran que son conscientes de que son los únicos responsables del contenido del preprint y que el depósito en SciELO Preprints no significa ningún compromiso por parte de SciELO, excepto su preservación y difusión.
- Los autores declaran que se obtuvieron los términos necesarios del consentimiento libre e informado de los participantes o pacientes en la investigación y se describen en el manuscrito, cuando corresponde.
- Los autores declaran que la preparación del manuscrito siguió las normas éticas de comunicación científica.
- El manuscrito depositado está en formato PDF.
- Los autores aceptan que el manuscrito aprobado esté disponible bajo licencia [Creative Commons CC-BY](#).
- Los autores declaran que los datos, las aplicaciones y otros contenidos subyacentes al manuscrito están referenciados.
- El autor que presenta el manuscrito declara que las contribuciones de todos los autores y la declaración de conflicto de intereses se incluyen explícitamente y en secciones específicas del manuscrito.
- Los autores declaran que el manuscrito no fue depositado y/o previamente puesto a disposición en otro servidor de preprints o publicado en una revista.
- Si el manuscrito está siendo evaluado o siendo preparando para su publicación pero aún no ha sido publicado por una revista, los autores declaran que han recibido autorización de la revista para hacer este depósito.
- El autor que envía el manuscrito declara que todos los autores del mismo están de acuerdo con el envío a SciELO Preprints.
- Los autores declaran que la investigación que dio origen al manuscrito siguió buenas prácticas éticas y que las aprobaciones necesarias de los comités de ética de investigación, cuando corresponda, se describen en el manuscrito.
- Los autores aceptan que si el manuscrito es aceptado y publicado en el servidor SciELO Preprints, será retirado tras su retractación.