

---

---

## Cáncer y Microbiota.

*Francisco Arvelo<sup>1,2</sup>, Felipe Sojo<sup>1,2</sup> y Carlos Cotte<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Centro de Biociencias, Fundación Instituto de Estudios Avanzados-IDEA, Caracas, Venezuela,

<sup>2</sup>Laboratorio de Cultivo de Tejidos y Biología de Tumores, Instituto de Biología Experimental, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

**Palabras clave:** cáncer; microbiota; disbiosis; genotoxinas; microbioma.

**Resumen.** El cuerpo humano está expuesto continuamente a microorganismos tanto fijos como transitorios, así como sus metabolitos tóxicos, lo cual puede conducir a la aparición y progresión del cáncer en sitios distantes al hábitat particular de cada microbio. Diversos estudios científicos han hecho posible entender la relación estrecha que existe entre microbioma y cáncer, ya que los componentes del primero, al tener la capacidad de migrar a diferentes zonas del cuerpo, pueden contribuir al desarrollo de diversas enfermedades crónicas. Los estudios de metagenómica sugieren que la disbiosis, en la microbiota comensal, está asociada con trastornos inflamatorios y varios tipos de cáncer, los cuales pueden ocurrir por sus efectos sobre el metabolismo, la proliferación celular y la inmunidad. La microbiota puede producir el cáncer cuando existen condiciones predisponentes, como en la etapa inicial de la progresión tumoral (iniciación), inestabilidad genética, susceptibilidad a la respuesta inmune del huésped, a la progresión y la respuesta a la terapia. La relación más estrecha, entre el microbioma y el cáncer, es a través de la desregulación del sistema inmune. En este trabajo revisamos las actuales evidencias sobre la asociación entre la microbiota y algunos tipos de cáncer como el cáncer gástrico, colorrectal, próstata, ovario, oral, pulmón y mama.

## **Cancer and Microbiota.**

*Invest Clin 2021; 62 (4): 407-440*

**Key words:** cancer; microbiota; dysbiosis; genotoxins; microbiome.

**Abstract.** The human body is continuously exposed to both fixed and transient microorganisms, as well as their toxic metabolites, which can lead to the appearance and progression of cancer at sites distant from the particular habitat of each microbe. Various scientific studies have made it possible to understand the close relationship that exists between the microbiome and cancer, since the components of the first, having the ability to migrate to different areas of the body, can contribute to the development of various chronic diseases. Metagenomics studies suggest that dysbiosis, in the commensal microbiota, is associated with inflammatory disorders and various types of cancer, which can occur due to their effects on metabolism, cell proliferation, and immunity. The microbiota can cause cancer when predisposing conditions exist, such as in the initial stage of tumor progression (initiation), genetic instability, susceptibility to host immune response, progression, and response to therapy. The closest relationship between the microbiome and cancer, is through the dysregulation of the immune system. In this work, we review the current evidence on the association between the microbiota and some types of cancer such as gastric, colorectal, prostate, ovarian, oral, lung and breast cancer.

*Recibido: 07-11-2020 Accepted: 28-06-2021*

## **INTRODUCCIÓN**

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo, pero las tasas de supervivencia están mejorando para muchos tipos de cáncer gracias a las mejoras en la detección, los marcadores y los tratamientos (1). La microbiota, integrada principalmente por bacterias (Tabla I), virus (Tabla II) y hongos (Tabla III), habita en todas las barreras superficiales del organismo, mientras que el microbioma humano es el conjunto de genes de los microorganismos presentes en nuestro organismo. En el contexto del cáncer, se ha demostrado que algunas bacterias específicas están involucradas en el proceso de carcinogénesis, ello debido a sus efectos sobre el metabolismo, la prolifera-

ción celular, la inflamación y la inmunidad. Los estudios apoyan que la microbiota puede afectar el riesgo de desarrollar cáncer, ya que puede regularlo a nivel de la iniciación, inestabilidad genética, susceptibilidad a la respuesta inmune del huésped, progresión y respuesta a la terapia antitumoral (2). La microbiota también se ha implicado en la modulación de la eficacia y la toxicidad de la terapia contra el cáncer, incluida la quimioterapia y la inmunoterapia (3). En general, en el humano, el microbioma bacteriano es predominante y de gran influencia sobre la salud. El número de bacterias que habita en el organismo humano es del orden de  $10^{14}$ , con una magnitud mayor al número de nuestras células que se calcula en  $10^{13}$ .

**TABLA I**  
BACTERIAS PRESENTES EN LOS DIFERENTES CÁNCERES.

Microorganismo / Tipo de tejido	Gástrico		Colorrectal		Próstata		Vagina/Ovario		Oral		Pulmón		Mama	
	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T
<b>Bacterias</b>														
<i>Acidovorax</i>														√
<i>Acinetobacter</i>						√	√	√						
<i>Acinetobacter baumannii</i>	√													
<i>Actinobacteria</i>	√	√	√								√	√	√	√
<i>Actinobaculum schaalii</i>						√								
<i>Actinomyces oris</i>										√				
<i>Actinomyces sp</i>									√					
<i>Actinomycetales</i>	√													
<i>Akkermansia</i>				√						√		√		
<i>Alkaliphilus</i>						√								
<i>Alphaproteobacteria</i>						√								
<i>Anaerococcus</i>													√	
<i>Anaerococcus lactolyticus</i>						√								
<i>Anaerococcus obesiensis</i>						√								
<i>Atopobium</i>							√			√				
<i>Bacilli</i>	√													√
<i>Bacteroides</i>			√			√	√	√	√				√	
<i>Bacteroides fragilis</i>				√										
<i>Bergeriella denitrificans</i>	√													
<i>Bifidobacterium</i>			√	√			√						√	
<i>Brevundimonas</i>												√		
<i>Bulleidia spp</i>	√													
<i>Butyrivibrio</i>				√										
<i>Cándida albicans</i>									√					
<i>Capnocytophaga</i>										√				
<i>Capnocytophaga gingivalis</i>										√				
<i>Carnobacterium</i>						√								
<i>Chlamydia trachomatis</i>					√	√		√						
<i>Clostridium</i>			√											
<i>Clostridium coccoides</i>				√										√
<i>Clostridium leptum</i>				√										√
<i>Coleohominis</i>	√													
<i>Comamonas</i>												√		
<i>Cornebacterium</i>														√

**TABLA I. CONTINUACIÓN**  
BACTERIAS PRESENTES EN LOS DIFERENTES CÁNCERES.

Microorganismo / Tipo de tejido	Gástrico		Colorrectal		Próstata		Vagina/Ovario		Oral		Pulmón		Mama	
	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T
<b>Bacterias</b>														
<i>Coprococo</i>											√			
<i>Corynebacterium</i>					√	√			√					√
<i>Cronobacter</i>						√								
<i>Enterobacter</i>						√								
<i>Enterococcus faecalis</i>				√										
<i>Enterococcus spp</i>					√	√	√							√
<i>Epsilonproteobacteria</i>	√													
<i>Escherichia coli</i>				√	√	√	√						√	√
<i>Eubacteria</i>			√	√										
<i>Faecalibacterium</i>			√											
<i>Fusobacteria</i>		√	√	√				√	√		√	√		
<i>Fusobacterium nucleatum</i>				√						√				
<i>Gardnerella</i>					√	√	√							
<i>Gardnerella vaginalis</i>						√								
<i>Gemella</i>				√										
<i>Geobacillus</i>														
<i>Gramulicatella adiacens</i>													√	
<i>Helicobacter pylori</i>	√			√										
<i>H. influenza</i>														√
<i>Haemophilus</i>	√	√									√			
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>		√												
<i>Helicobacteriaceae</i>	√													
<i>Kingella</i>										√				
<i>Klebsiella</i>					√								√	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	√													
<i>L. fleischmannii</i>														√
<i>L. rossias</i>														√
<i>Lachnospira</i>				√										
<i>Lachnospiraceae</i>	√					√								
<i>Lactobacillus</i>	√		√				√		√				√	√
<i>Lactococcus</i>					√	√								√
<i>Lentisphaerae</i>			√											
<i>Leptothrix</i>												√		

**TABLA I. CONTINUACIÓN**  
**BACTERIAS PRESENTES EN LOS DIFERENTES CÁNCERES.**

Microorganismo / Tipo de tejido	Gástrico		Colorrectal		Próstata		Vagina/Ovario		Oral		Pulmón		Mama	
	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T
<b>Bacterias</b>														
<i>Leptotrichia</i>										√				
<i>Leuconostoc spp</i>														√
<i>Micoplasma</i>							√		√					
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>												√		
<i>N. Subflava</i>														√
<i>Neisseria,</i>	√	√							√		√			
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>					√	√								
<i>Nitrospirae</i>		√												
<i>Ochrobactrum</i>						√								
<i>Paenibacillus</i>														
<i>Parvimonas</i>				√										
<i>Peptococcus</i>			√						√					
<i>Peptostreptococcus</i>			√						√	√				
<i>Planctomycetes</i>		√												
<i>Polaromonas</i>													√	
<i>Porphyromonas</i>	√										√			
<i>Porphyromonas gingivalis</i>										√				
<i>Porphyromonas spp</i>														
<i>Prevotella</i>		√					√		√	√	√			
<i>Prevotella pallens</i>	√													
<i>Prevotella melaninogenica</i>										√				
<i>Propionibacterium</i>						√								√
<i>Propionicimonas</i>						√								
<i>Propionimicrobium lymphophilum</i>						√								
<i>Proteobacteria</i>		√	√				√	√		√	√	√	√	√
<i>Proteus mirabilis</i>					√									
<i>Pseudomonas spp</i>					√	√					√			
<i>Rhodofera</i>												√		
<i>Ruminococcus</i>			√	√					√					
<i>Shigella flexneri</i>				√										√
<i>S. gordonii</i>										√				
<i>S. mitis</i>									√	√				
<i>S. oralis</i>										√				

**TABLA I. CONTINUACIÓN**  
**BACTERIAS PRESENTES EN LOS DIFERENTES CÁNCERES.**

Microorganismo / Tipo de tejido	Gástrico		Colorrectal		Próstata		Vagina/Ovario		Oral		Pulmón		Mama	
	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T
<b>Bacterias</b>														
<i>S. salivarius</i>									✓	✓				
<i>S. sanguinis</i>									✓	✓				
<i>S. mutans</i>									✓					
<i>S. yanoikuyae</i>														✓
<i>S. pyogenes</i>														✓
<i>Salmonella entérica</i>				✓										✓
<i>Serratia spp</i>						✓								
<i>Sneathia</i>								✓						
<i>Sphingomonas</i>							✓							
<i>Spirochaetes</i>													✓	
<i>Staphylococcus</i>						✓	✓	✓					✓	✓
<i>Staphylococcus epidermidis</i>								✓						✓
<i>Streptococaceae</i>	✓		✓		✓	✓	✓			✓	✓		✓	
<i>Streptococci</i>		✓								✓				✓
<i>Streptococcus anginosus</i>							✓			✓				
<i>Streptococcus mitis</i>										✓				
<i>Streptococcus sinensis</i>	✓													
<i>Streptococcus a hemolíticos</i>										✓				
<i>Streptomyces</i>														
<i>T. pallidum</i>										✓				
<i>Tenericutes</i>				✓									✓	
<i>Tepidimonas</i>														✓
<i>Treponema denticola</i>											✓			
<i>Treponema pallidum</i>						✓								
<i>Trichomonas vaginalis</i>							✓							
<i>Ureaplasma parvum</i>							✓							
<i>Ureaplasma urealyticum</i>							✓							
<i>Varibaculum cambriense</i>							✓							
<i>Veillonella</i>		✓								✓	✓	✓		
<i>Veillonella denticariosi</i>										✓				
<i>Veillonella parvula</i>		✓												
<i>Verrucomicrobia</i>				✓									✓	
<i>Weisella spp</i>														✓

N: tejido normal, T: tejido tumoral.

**TABLA II**  
VIRUS PRESENTES EN LOS DIFERENTES CÁNCERES.

Microorganismo / Tipo de tejido	Gástrico		Colorrectal		Próstata		Vagina/Ovario		Oral		Pulmón		Mama	
	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T
<b>Virus</b>														
<i>Citomegalovirus</i>					√									
<i>Flaviviridae</i>										√				
<i>Hepadnaviridae</i>										√				
<i>Herpesviridae</i> (HPV4,8,5,6A,6b)										√				
<i>Polyomaviridae</i>										√				
<i>Poxviridae</i>										√				
<i>Retroviridae</i>										√				
<i>virus del papiloma humano (VPH)</i>					√					√				
VHP 16,18,2,4,5,6b,7,10, 32,48,49,50,60,54,92 101,128,129,131,132,41, 88,53,103										√	16			
<i>virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)</i>					√									
<i>virus del herpes simple humano tipo 2</i>					√									

N: tejido normal, T: tejido tumoral.

**TABLA III**  
CUADRO DE HONGOS PRESENTES EN LOS DIFERENTES CÁNCER.

Microorganismo/Tipo de tejido	Gástrico		Colorrectal		Próstata		Vagina/Ovario		Oral		Pulmón		Mama	
	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T
<b>Hongos</b>														
<i>Acremonium</i>														√
<i>Alternaria</i>														
<i>Cladophialophora</i>														√
<i>Cladosporium</i>														√
<i>Geotrichum</i>								√		√				
<i>Malassezia</i>										√				
<i>microsporidios Pleistophora</i>										√				
<i>Pneumocystis</i>										√				
<i>Rhizomucor</i>										√				
<i>Rhodotorula</i>										√				
<i>Levaduras</i>														
<i>Candida</i>														√

N: tejido normal, T: tejido tumoral.

Si bien no se han logrado estimar con exactitud estas cifras, hoy en día se conoce que millones de bacterias están jugando un papel esencial en la regulación de numerosos procesos fisiológicos: fabrican vitaminas entre ellas B<sub>12</sub>, K y folatos encargadas de mantener sanas nuestras neuronas, intervienen en los procesos de coagulación de la sangre, nos defienden contra organismos nocivos, enseñan al sistema inmunológico a distinguir entre aliados y enemigos y producen serotonina.

En el organismo podemos encontrar la microbiota en todos los órganos y sistemas del cuerpo humano (4). El objetivo de esta revisión es dar a conocer el papel que desempeña la microbiota en los cánceres: gástrico, colorrectal, de próstata, de ovario, oral, de pulmón y de mama; así como fundamentar las evidencias, que sugieren que la microbiota regula funciones del huésped a través de metabolitos y factores secretados.

### Microbiota normal gástrica del humano

El estómago fue considerado como un órgano estéril sin una flora normal y con una microbiota transitoria, asociada con la ingestión de comida. Se pensaba que, debido a las secreciones gástricas, ningún microorganismo podría sobrevivir debido a las condiciones ácidas del medio. Tiempo después, se visualizaron por primera vez unos bacilos Gram negativos, con forma de espiral, los que actualmente conocemos como *Helicobacter pylori*. El hecho de que esta bacteria pueda sobrevivir en el estómago, llevó a pensar que otras bacterias también se puedan adaptar a las condiciones adversas del estómago. La metagenómica, ha logrado estudiar este nicho ecológico, comprobando que no solo *H. pylori* puede estar presente en el estómago (5). Los filotipos más abundantes en el estómago que suponen un 97% de las secuencias son: Proteobacteria: (*Neisseria*, *Haemophilus spp*, *Bergeriella denitrificans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Epsilonproteobacteria*, *Helicobacteriaceae*) Firmicutes: (*Lachnospiraceae*,

*Bacilli*, *Lactobacillus coleohominis*, *Streptococaceae*, *Streptococcus sinensis*) Bacteroidetes: (*Porphyromonas spp* *Prevotella pallens*) Actinobacteria Actinomycetales, grupo TM7, *Bulleidia spp* (6).

### Microbiota en el cáncer gástrico humano

La microbiota gástrica se ha considerado durante mucho tiempo un factor importante, que contribuye al desarrollo del cáncer. La secreción de ácido gástrico disminuye en pacientes con atrofia de la mucosa. Esto reduce la inhibición ácida del crecimiento bacteriano, con un excesivo aumento de bacterias en el estómago. La influencia de enzimas bacterianas, aumenta la producción de compuestos N-nitrosos en el estómago, causando daños en el ADN y metilación de las células epiteliales, promoviendo la carcinogénesis de la mucosa gástrica (7). Los estudios en modelos animales, apoyan firmemente el papel fundamental de la microbiota en el desarrollo del cáncer gástrico. Un aumento en el pH luminal es común en condiciones precancerosas y en el cáncer gástrico, y provoca alteraciones de la composición de la microbiota gástrica. En los pacientes con cáncer gástrico, en la microbiota del estómago, estuvieron predominantes *Veillonella*, *Haemophilus*, *Streptococci*, *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Neisseria* (8). Otros estudios sugieren que las alteraciones de la microbiota gástrica ocurren bajo la influencia del pH. Los compuestos N-nitrosos, que consisten en N-nitrosaminas y N-nitrosamidas, son potentes carcinógenos (9). Los seres humanos están expuestos a compuestos N-nitrosos de la dieta, el humo del tabaco y otras fuentes ambientales. La mayor exposición a estos compuestos N-nitrosos exógenos se ha relacionado con una mayor incidencia de cáncer gástrico. La cantidad de formación endógena de compuestos N-nitrosos, es mucho mayor que la formación exógena donde el nitrito es un precursor de los compuestos N-nitrosos endógenos (10). La citocromo-cd1-nitrito reductasa bacteriana cataliza la conversión de nitrito en nitrosaminas en presencia de

aminas secundarias. En pacientes con cáncer gástrico, la concentración de nitrito en el jugo gástrico puede aumentar hasta 107,6  $\mu\text{mol/L}$ .

La reducción de la producción de ácido, induce un crecimiento excesivo de bacterias en el estómago. Estas bacterias contienen tanto nitrato reductasa como nitrito reductasa, que catalizan la reducción de nitrato y nitrito, respectivamente. Algunas bacterias tienen una tasa diferencial en la reducción de nitratos y la reducción de nitritos. *Veillonella parvula* y *Haemophilus parainfluenzae* tienen una mayor capacidad de reducción de nitratos que de reducción de nitritos, lo cual aumenta la acumulación de nitritos en el jugo gástrico (11). Las bacterias oxidantes del amoníaco poseen amoníaco monooxigenasa e hidroxilamina oxidorreductasa que catalizan la producción de nitrito a partir de amoníaco en condiciones aeróbicas. Las bacterias oxidantes del amoníaco incluyen principalmente especies del filo de *Planctomyces* (12) y el filo de *Nitrospirae* (13).

### Microbiota normal del colon humano

El microbioma intestinal ha sido reconocido como el “segundo genoma” de los humanos estimándose que contiene más de 100 veces los genes del genoma humano y realiza funciones notables para la salud humana (14). El tracto gastrointestinal humano está colonizado por una comunidad compleja y diversa, compuesta por billones de microorganismos individuales que comprenden  $10^{14}$  especies heterogéneas de bacterias, virus, arqueas y hongos (15); su microbiota es la mejor investigada y usada como modelo para comprender las interacciones entre el área afectada y su microbiota. Sus principales *phyla* son: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Tenericutes* y *Lentisphaerae*, y los géneros principales son *Bacteroides*, *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Streptomyces* y *Bifidobacterium* (16). En el intes-

tino, la microbiota del colon y el recto se caracteriza por ser la más numerosa y diversa, con una densidad microbiana que supone hasta 1 a 2 kg de nuestro peso corporal; su composición depende de factores endógenos (genéticos) y factores exógenos ambientales, como la dieta y el estilo de vida.

La microbiota intestinal puede producir o transformar moléculas que son fundamentales para mantener la salud del organismo, al intervenir en la modulación del metabolismo del huésped, el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal, la producción de xenobioticos en el metabolismo de medicamentos ocurre a través de la producción de especies reactivas de oxígeno originando hipometilación e inestabilidad de microsatelites. También favorece la formación de ‘Aductos’ de ADN, depuración y aneuploidía, la protección contra los patógenos gastrointestinales y la modulación del sistema inmunitario del huésped (17-19). Así mismo, la microbiota al ser metabólicamente activa, ejerce sus efectos beneficiosos al producir toxinas para destruir cepas patógenas de especies similares, mediante la alteración del pH del medio ambiente local (20), metabolizando nutrientes clave para eliminar a sus competidores (21), manteniendo la integridad de la mucosa y el epitelio (22,23) y activando el sistema inmunitario del huésped (24).

### Microbiota en el cáncer colorrectal (CCR)

Los cambios provocados en la composición de la microbiota del colon y recto, pueden conducir a un estado denominado “disbiosis”, caracterizado por un desequilibrio de la comunidad bacteriana comensal o beneficiosa, lo que origina un estado inflamatorio, y aumentan el riesgo de padecer enfermedades, entre las que se destaca el cáncer. Además, los microbios pueden estimular la transformación al afectar la estabilidad genómica, la resistencia a la muerte celular y la proliferación; ya que muchas bacterias han desarrollado mecanismos para alterar el ADN, en su competencia por eliminar a

los competidores y sobrevivir en el mundo microbiano. Estos factores defensivos en las bacterias, pueden conducir a eventos mutacionales que contribuyen a la carcinogénesis u otras patologías en sitios distantes del intestino (25,26).

Una característica común de muchas enfermedades en las que la microbiota contribuye a la progresión del daño que causa en las capas mucosas o epiteliales de los órganos, lo que permite que productos o metabolitos bacterianos entren en compartimentos que están normalmente separados de los microbios. Por tanto, se puede desencadenar una respuesta inflamatoria crónica local, en un tejido lesionado con flujo constante de microbios infiltrantes y sus productos. En el CCR, la barrera epitelial se rompe por efecto de las toxinas de los microorganismos, dejando expuesto al tejido conjuntivo (mucosa) (27) convirtiéndolo en un intestino disbiótico que afecta negativamente el metabolismo del huésped, altera tanto sus funciones intestinales y como su sistema inmunitario, lo que puede desencadenar el crecimiento tumoral (16), relacionando la disbiosis gastrointestinal con tumores locales y distantes.

Hay evidencia de que los patógenos microbianos controlan aproximadamente el 20% de la tumorigénesis y un mayor número de neoplasias que están asociadas con un desequilibrio comensal microbiano (28). Estos pueden expandirse y liberar una gran cantidad de toxinas que inducen la ruptura del ADN del huésped, lo que contribuye a la inestabilidad genómica, el inicio de un tumor y la consecuente progresión del cáncer (29,30). Estudios preclínicos realizados con modelos de ratones libres de gérmenes, demostraron que el microbioma intestinal puede afectar profundamente la génesis y la progresión del cáncer a partir de diferentes mecanismos (31).

La proteína CagA, producida por *H. pylori* fue la primera proteína bacteriana que se vio involucrada en el cáncer humano (32). *H. pylori* es una bacteria Gram negativa que

coloniza el epitelio gástrico humano de aproximadamente 50% de la población mundial. Esta bacteria fue clasificada como un carcinógeno humano tipo 1 por la agencia internacional para la investigación en cáncer de la OMS (33) y junto a los virus de la hepatitis B y C y al virus del papiloma humano, es uno de los 4 agentes infecciosos que causan más de 90% de los cánceres asociados a infecciones y se ha vinculado a pólipos y al adenocarcinoma de colon. Se ha considerado que el aumento en el riesgo de neoplasias colónicas en individuos infectados por *H. pylori* particularmente la cepa CagA positiva, se relaciona con la mayor producción de gastrina, desencadenada por esta bacteria, que ocasiona una hipergastrinemia, la cual constituye el principal mecanismo propuesto para explicar el desarrollo de estas neoplasias (34). Por otra parte, *H. pylori* ejerce un efecto estimulador de la secreción de gastrina por las células G, debido a la producción excesiva de citoquinas proinflamatorias, amoníaco y factores de crecimiento como TGF- $\alpha$  y EGF. La gastrina tiene actividad trófica en ciertas células gástricas, con producción de pólipos gástricos y de tumores neuroendocrinos. Este mecanismo es el que se ha invocado para el desarrollo de neoplasias benignas y malignas del colon. Se ha demostrado que la gastrina se relaciona con niveles elevados de mediadores inflamatorios como COX-2 e IL-8, que podrían contribuir al desarrollo de cáncer de colon. *H. pylori* aumentaría la expresión de COX-2 mediante el aumento de citoquinas proinflamatorias y el aumento en los niveles de gastrina. El efecto final de esto sería el aumento en la angiogénesis, en la proliferación y en la mutagénesis de las células de la mucosa colónica y la disminución en su apoptosis, eventos estos relacionados con la carcinogénesis (35).

Por otro lado, existe la posibilidad de que *H. pylori* actúe directamente en la mucosa del colon para promover el desarrollo de alteraciones neoplásicas. Un estudio experimental “*in vitro*” demostró que los lipopolisacáridos (LPS) de *H. pylori*, que son

el mayor constituyente de su membrana externa, pueden interferir con los sistemas de reparación del ADN en células del colon, lo cual puede causar genotoxicidad e influir en el desarrollo de cáncer. Se demostró que el aumento en la producción celular de óxido nítrico (NO), un conocido mediador de la carcinogénesis por inflamación crónica en respuesta a los LPS de *H. pylori*, tiene un papel central en este proceso de genotoxicidad (36). El efecto carcinogénico del NO en células del colon, podría darse mediante la inhibición de las enzimas reparadoras del ADN y las proteínas efectoras proapoptóticas, mediante la nitrosilación de sus residuos de tirosina y cisteína, como se ha evidenciado en células del sistema gastrointestinal (37). El principal mecanismo, respaldado por múltiples investigaciones, tiene que ver con la hipergastrinemia secundaria a la infección por *H. pylori*, la cual sería la desencadenante de las alteraciones neoplásicas colónicas en esta infección.

No se ha demostrado hasta el presente, una asociación directa de tipo causal entre *H. pylori* y el cáncer de colon. Existe la posibilidad de que *H. pylori* pueda ser uno de los factores multifactoriales en el proceso que lleva al desarrollo de CCR. (38). En estudios realizados en cultivos celulares y modelos animales, se evaluó la capacidad de poblaciones de la microbiota que pudieran afectar la replicación e integridad del ADN del huésped (39,40), tales como toxinas producidas por *Escherichia coli*, colibactinas codificadas por el locus *pks* y la citotoxina (CDT), las cuales presentan actividad de ADNasa, liberada en la proximidad del epitelio gastrointestinal, provocando roturas de la doble cadena de ADN de las células epiteliales del huésped, promoviendo la detención transitoria en la fase G2/M del ciclo celular, permitiendo la aparición de mutaciones y conduciendo a la formación de tumores (41). Igualmente, *Shigella flexneri*, bacteria patógena intestinal que secreta las enzimas *inositol fosfato fosfatasa D* (IpfD) y *cisteína proteasa A* (VirA), induciendo la degradación de la *p53*

de las células del huésped, interfiriendo con la respuesta al daño del ADN, y aumentando la probabilidad de introducir mutaciones en las células infectadas (42).

Por otra parte, las bacterias intestinales pueden modular las vías celulares proliferativas y de supervivencia de varios huéspedes que contribuyen al cáncer. La proteína CagA derivada de *H. pylori*, la adhesina FadA de *Fusobacterium nucleatum* y la toxina MP, metaloproteínasa de *Bacteroides fragilis*, son capaces de interactuar directa o indirectamente con la E-cadherina epitelial del huésped, ocasionando una alteración de las uniones intercelulares, desregulando la señalización de  $\beta$ -catenina, desencadenando a su vez la proliferación celular y la potencial transformación cancerígena de las células del huésped (43). Igualmente, la proteína de *Salmonella enterica* A (AvrA), que puede translocarse en las células del huésped y activar la  $\beta$ -catenina a través de la actividad intrínseca de la desubiquitinasa (44) o desregularizar la vía de  $\beta$ -catenina, en presencia de otros factores de virulencia liberados en el medio intestinal extracelular, desencadenando las rutas de MAPK y AKT igual que CagA de *H. pylori* (45,46).

Las bacterias patógenas también pueden afectar indirectamente la tumorigénesis del huésped, ya sea, a través de la generación del estrés oxidativo, que conduce a mutaciones genómicas celulares (47,48), o bien a través de un aumento de la inflamación o la inhibición de la respuesta inmune del huésped, ayudando al escape inmunitario del tumor (49). Así, *H. pylori* o *Bacteroides fragilis* son capaces de activar la *espermina oxidasa* del huésped, que a su vez genera peróxido de hidrógeno con una acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS), induciendo a su vez daños en el ADN (50,51). Por otra parte, el *Enterococcus faecalis* produce superóxido extracelular que es capaz de difundirse en las células del huésped y la acumulación de especies reactivas en el medio, aumenta la posibilidad de mutaciones del ADN celular del huésped (52), y el *Bacteroides fragilis*

enterotoxigénico (ETBF), genera una toxina que conduce a la promoción y progresión del CCR (53) y que puede inducir una variedad de respuestas potencialmente pro-tumorigénicas, que incluyen la escisión de E-cadherina, la activación de la señalización de  $\beta$ -catenina, la estimulación de la vía NF- $\kappa$ B y la inducción de respuestas inmunes Th17 (54,55). Estos hallazgos son clínicamente relevantes, ya que el aumento de la infiltración de células Th17 y la colonización de ETBF en tumores de colon, se correlacionan con la progresión tumoral (56). En un estudio, se demostró que las fusobacterias promueven la tumorigénesis de colon al unirse a la E-cadherina en las células tumorales, a través de su proteína adhesina FadA, promoviendo la estimulación del crecimiento de las células cancerosas, así como la capacidad de las bacterias para invadir el tejido vecino, originando una respuesta inmune y estimulando el desarrollo del cáncer (57).

Las bacterias también pueden inducir la formación del cáncer originando un bloqueo de los efectores inmunes que inhiben normalmente la tumorigénesis. *Fusobacterium nucleatum* inhibe a las células *Natural Killer* (NK) del huésped, a través de un mecanismo mediado por el factor de virulencia bacteriana Fap2, que interactúa directamente con TIGIT, originando la inhibición de la citotoxicidad por parte de las células NK (52).

Ciertas especies microbianas pueden interferir con el metabolismo de las hormonas del huésped. Esto ha sido estudiado ampliamente, en la relación entre la secreción bacteriana de las enzimas  $\beta$ -glucuronidasa y el aumento de la biodisponibilidad de las hormonas estrogénicas del huésped. En la disbiosis intestinal, un aumento de las bacterias secretoras de la enzima  $\beta$ -glucuronidasa, tales como *Clostridium leptum* y *Clostridium coccoides*, induce a que dicha enzima desconjuge los estrógenos catabolizados por el hígado, permitiendo unirse y activar a los receptores de estrógenos expresados por las

células diana (58), promoviendo así la proliferación celular en los tejidos que responden a los estrógenos, como el endometrio (59) y aumentando el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Lo anterior, corrobora estudios que señalan que la composición de microbiota intestinal de las mujeres con cáncer de mama difiere de los controles sanos (60). El estrés ambiental actúa causando alteraciones del ADN de las células huésped implicadas en el desarrollo del cáncer. Sobhani I. y col., en el 2019, estudiaron la capacidad estresante de la disbiosis intestinal asociada a CCR, como un agente causal de las alteraciones del ADN del huésped. La naturaleza epigenética de estas alteraciones, se investigó en humanos y en ratones. Se monitorearon ratones libres de gérmenes que recibieron muestras fecales de pacientes normales o con CCR (61). Se observó que la microbiota asociada al CCR indujo un mayor número de genes hipermetilados en la mucosa del colon con respecto a los receptores de microbiota de controles sanos. Varios promotores de genes, incluidos los promotores SFRP 1, 2, 3, PENK, NPY, ALX4, SEPT9 y WIF1 se encontraron hipermetilados en CCR, pero no en los tejidos normales. Además, los niveles de metilación en sangre del gen 3 (Wif1, PENK y NPY) se mostraron estrechamente asociados con la disbiosis por CCR. En esta investigación se encontró que la microbiota de pacientes con CCR contenía mayores proporciones de *Fusobacterium*, *Parvimonas*, *Butyrivibrio*, *Gemella*, *Fusobacteria* y *Akkermansia* en contraste con proporciones más bajas de *Ruminococcus*, *Bifidobacterium*, *Eubacteria* y *Lachnospira*, en comparación con la microbiota de control humano. Similares resultados fueron obtenidos de dos metanálisis (62,63). Además, este estudio, confirmó la hipótesis de que la especie *Parvimonas micra* es más abundante en la microbiota de aquellos pacientes que presentan un alto índice de genes metilados, analizados por el ARN 16s y luego utilizando un análisis del metagenoma (61).

### Microbiota normal en la próstata del humano

En la próstata se encuentran las bacterias *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Gardnerella*, *Pseudomonas* spp., *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* y *Treponema pallidum*, el virus del papiloma humano (VPH), el virus del herpes simple humano tipo 2, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el citomegalovirus.

### Microbiota en el cáncer de próstata

El cáncer de próstata (CaP), en muchos países, es la neoplasia maligna más común entre los hombres. Dado que la mayoría de los tejidos precancerosos y cancerosos muestran signos de inflamación, se ha planteado la hipótesis de que la prostatitis bacteriana crónica, es una posible etiología. Sin embargo, establecer una relación causal entre la inflamación microbiana y el CaP, requiere un análisis exhaustivo del microbioma prostático (64,65). Utilizando el análisis del metagenoma y el metatranscriptoma de tumores de próstata y tejidos benignos adyacentes, se evaluaron 65 muestras de pacientes con un promedio de edad de 68,4 años que habían sido sometidos a una prostatectomía radical. Los géneros más abundantes encontrados en estos pacientes fueron *Escherichia*, *Propionibacterium*, *Acinetobacter* y *Pseudomonas*, que constituyen el núcleo del microbioma de próstata. La composición de estos géneros no fue diferente entre lo encontrado en el tumor y el tejido benigno adyacentes, así como entre los diferentes grados del tumor. Por otra parte, en experimentos “*in vitro*”, se ha demostrado que los géneros *Escherichia* y *Propionibacterium*, estimulan la progresión de CaP (66,67).

En un estudio realizado en la microbiota de las secreciones prostáticas (SP) de pacientes con cáncer o hiperplasia prostática benigna (HPB), se halló que los 75 pacientes diagnosticados con cáncer de próstata,

mostraron que las SP tenían abundantes bacterias como *Bacteroidetes*, *Alphaproteobacteria*, *Firmicutes*, *Lachnospiraceae*, *Propionimonas*, *Sphingomonas* y *Ochrobactrum*, que podrían estar involucradas en la progresión del CaP. La presencia de estos microorganismos fue menor en comparación con el grupo HPB. La presencia de *Escherichia coli* en el grupo de CaP fue significativamente menor en la orina en comparación con SP y el líquido seminal, mientras que el número de *Enterococcus* fue significativamente más alto en el líquido seminal, con respecto a la orina y a las SP. Las *Propionimonas* pertenecen a *Propionibacterineae*, que son las principales bacterias anaeróbicas en las SP de pacientes con prostatitis. La *Ochrobactrum* es un patógeno oportunista, observándose que la cantidad de *Ochrobactrum* en las SP de pacientes con CaP fue mucho mayor en comparación con HPB, lo que sugiere la disfunción inmune de estos pacientes. Esto implica que los esfuerzos para suprimir el crecimiento de *Ochrobactrum* podrían ser de gran beneficio en la prevención del desarrollo del CaP (68).

Muchos microorganismos patógenos pueden inducir reacciones inflamatorias asintomáticas y sintomáticas en la próstata, incluyendo *Escherichia coli* (69), *Pseudomonas* spp. (70), *Neisseria gonorrhoeae* (71), *Chlamydia trachomatis* (72) y *Trichomonas vaginalis* (73). Por otra parte, la prostatitis crónica (PCr) y CaP están asociados con el microbioma, lo que podría revelar una conexión con microorganismos involucrados en estas patologías. Se estudió el microbioma en el líquido prostático de 59 pacientes con altas concentraciones de PSA (> 4 ng/mL) y su asociación con el CaP, antes de la biopsia de próstata. Se evaluaron los perfiles microbianos de líquido prostático de 32 pacientes con CaP y 27 pacientes sin cáncer de próstata (NCaP) determinados por la biopsia. Para estudiar más a fondo las diferencias en las especies microbianas entre los dos grupos, los autores exploraron las diferencias en las especies microbianas específicas. Las

proporciones de *Alkaliphilus*, *Enterobacter*, *Lactococcus*, *Cronobacter*, *Carnobacterium*, *Streptococcus*, *Paenibacillus* y *Geobacillus* mostraron una diferencia significativa en los grupos bacterianos presentes entre CaP y el grupo de NCaP ( $p < 0.05$ ). Además, algunas de las diferentes especies microbianas en los dos grupos fueron evolutivamente similares, como *Lactococcus*, *Streptococcus* y *Enterococcus* (74). Otro estudio, analizó la composición de la microbiota urinaria de 129 pacientes, antes de la biopsia de la próstata. Sesenta y tres pacientes tenían tumores benignos, 61 tumores malignos y 5 tenían tumores que inicialmente eran benignos, pero progresaron a cáncer. Los resultados señalaron que las microbiotas urinarias de todos los participantes eran casi equivalentes, compuestas por alrededor de sesenta especies, dominadas por los géneros *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Gardnerella*. Sin embargo, la presencia de un grupo de bacterias tales como *Streptococcus anginosus*, *Anaerococcus lactolyticus*, *Anaerococcus obesiensis*, *Actinobaculum schaalii*, *Varibaculum cambriense* y *Propionimicrobium lymphophilum* fue más frecuentemente asociada con cáncer. Todas estas especies están implicadas en las infecciones urogenitales, incluyendo prostatitis (75,76). Por otra parte, estudios encontraron otros patógenos como *Ureaplasma parvum* y *Ureaplasma urealyticum* en casos de cáncer y *Gardnerella vaginalis* en casos de inflamación crónica moderada a severa de la próstata. Estos datos aportan evidencia sobre la composición de la microbiota urinaria en pacientes con CaP, además de la presencia de bacterias proinflamatorias y uropatógenas en pacientes con CaP (77).

#### Microbiota normal vaginal humana

Está compuesta por: Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Gardnerella, Streptococcus, Staphylococcus, Bifidobacterium, Prevotella, Atopobium y Sneathia. Bifidobacterium, Enterococcus

spp, *E. coli*, *Mycoplasma*, *Staphylococcus epidermidis*, *Lactobacillus* spp.

#### Microbiota en el cáncer de ovario

El carcinoma de ovario (CaO), se asocia con la mayor mortalidad, que ocurre entre todas las neoplasias ginecológicas, ocupando el segundo lugar en todo el mundo; a los 5 años del diagnóstico la supervivencia global es aproximadamente del 30%. El desarrollo de nuevos fármacos en el CaO dependerá, en gran medida, de la caracterización de la enfermedad y de la disponibilidad de biomarcadores capaces de identificar a las mujeres que pudieran ser beneficiadas con una nueva terapia (78).

En estudio realizado sobre el microbioma del CaO, se analizaron 99 muestras de CaO y de ellas, 20 muestras no cancerosas de tejido adyacente al tumor, según estudio de patología y 20 muestras como controles. Entre la familia de los virus encontrados, un 23% presentó virus con características tumorigénicas. Se encontró entre ellos la familia *Retroviridae* en su mayor proporción, seguida de las familias *Hepadnaviridae*, *Flaviviridae*, *Polyomaviridae* y *Herpesviridae*. Previamente ha sido demostrado que la familia *Papillomaviridae* está asociada con el CaO (79). También se encontraron virus del papiloma, no solamente del tipo HPV16 y HPV18, sino también otros tipos de HPV (HPV-2, 4, 5, 6b, 7, 10, 32, 48, 49, 50, 60, 54, 92, 96, 101, 128, 129, 131, 132). En las muestras de tejido no tumoral adyacentes al tumor se encontró una mayor proporción de HPV 41, 58, 53 y 103 en comparación con las muestras de tumor propiamente dicho. Además, se detectaron otras familias de virus tales como *Herpesviridae* (HHV4, HHV8, HHV5, HHV6A, HHV6b), *Poxviridae*, *Polyomaviridae* y *Retroviridae*. La población bacteriana se alteró significativamente en el tejido tumoral con respecto a la encontrada en las muestras adyacentes al tumor y los controles. Se detectaron dos filamentos bacterianos predominantes en las muestras

del CaO examinadas, *Proteobacteria* (52%) y *Firmicutes* (22%). También se detectaron porcentajes bajos, de *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Chlamydiae*, *Fusobacteria*, *Spirochaetes* y *Tenericutes* en las muestras de CaO. También se detectó la presencia, significativa de las familias de *Proteobacteria* y *Firmicutes* en las muestras adyacentes al tumor seleccionado. Así mismo, fue significativa la presencia de *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* y *Firmicutes* en las muestras control (80). Con respecto a hongos asociados con el CaO, se detectaron en todas las muestras, examinadas las familias *Cladosporium*, *Pneumocystis*, *Acremonium*, *Cladophialophora*, *Malassezia* y microsporidios *Pleistophora*. Las familias de *Rhizomucor*, *Rhodotorula*, *Alternaria*, *Geotrichum* se encontraron en más de 95% de las muestras de este tipo de cáncer. Hay que señalar adicionalmente que también se detectó *Geotrichum* en todas las muestras control. Esto nos señala que *Geotrichum* es común en el cáncer y los controles sanos. Esto sugiere que familias fúngicas pueden estar más estrechamente asociadas en este microambiente (80).

#### Microbiota normal oral en humano

Composición: predominan diferentes especies de *Streptococcus*  $\alpha$  hemolíticos, mutans, sanguis. Mitis, salivarius. *Actinomyces* sp. *Bacteroides* *Fusobacterium*. *T. pallidum*. *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus*. *Mycoplasma*, *Cándida albicans*. *Neisserias* sp, *Lactobacillus*.

#### Microbiota del cáncer oral

El cáncer oral (CaOr) es uno de los 10 cánceres más comunes en el mundo, usualmente de mal pronóstico y con un impacto severo en la calidad de vida de los pacientes (81). Los factores de riesgo más importantes en este cáncer son múltiples, destacándose el consumo de cigarrillos y el alcohol. La tasa de supervivencia a los 5 años es de solo 40 a 50%, debido a la baja respuesta al tratamiento y a la resistencia a los me-

dicamentos. Dentro de los cánceres orales, principalmente el carcinoma oral de células escamosas (OSCC), sigue siendo un problema importante de salud mundial, por su alta incidencia y bajas tasas de supervivencia. En general, se han identificado los principales factores de riesgo de esta neoplasia maligna, que en su mayoría están relacionados con el estilo de vida, aunque alrededor del 15% de los mismos permanece sin explicación (82). Por otra parte, estudios realizados, sugieren que el CaOr puede ser causado por la infección con virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH) (83). Cuatro phyla comunes de la cavidad oral, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola* y *Streptococcus anginosus*, han sido identificados como agentes bacterianos etiológicos potenciales para la carcinogénesis oral. Pueden promover la transformación celular y la progresión maligna mediante los mecanismos de: inducción de inflamación crónica, migración e invasividad, inhibición de la apoptosis celular, aumento de la proliferación celular, supresión del sistema inmune y producción de sustancias cancerígenas.

En un análisis prospectivo, Hayes y col. en 2018 (84), estudiaron los géneros bacterianos comensales orales *Corynebacterium* y *Kingella* en 122.004 participantes, de los cuales, se identificaron 129 casos de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), en un período de seguimiento de aproximadamente 3,9 años, con sus respectivos controles (n=254). Donde se realizó más frecuentemente el seguimiento fue en el grupo de fumadores de tabaco con un mayor consumo de alcohol y que además eran positivos para el virus oral del papiloma-16 (VPH16). El microbioma no se asoció con el riesgo de cáncer de HNSCC, ya que la mayor abundancia de géneros *Corynebacterium* y *Kingella*, se asoció con una disminución del riesgo de este cáncer, debido a que estos géneros están funcionalmente relacionados con la biodegradación xenobiótica y la capacidad de metabolizar tóxicos encontrados en el humo del cigarrillo (84). Por otra

parte, se ha especulado que las bacterias orales podrían influir en el riesgo del cáncer HNSCC en los consumidores de alcohol, porque varias bacterias comensales pueden metabolizar el etanol a acetaldehído, que es un factor cancerígeno. En el análisis, la proporción de casos de HNSCC atribuidos al alcohol solo fue de 14,7%, y a la combinación de tabaco y el alcohol fue del 0,9%, lo que indica que los riesgos relacionados con el alcohol según este estudio son moderados. Además, en el mismo estudio, se encontró que existe un riesgo de cáncer orofaríngeo de 22 veces mayor, relacionado con el virus del papiloma humano VPH-16; por lo cual es un factor dominante de riesgo para el CaOr en los portadores de este virus. Sin embargo, *Actinomyces oris* y *Veillonella denticariosi* se asociaron con un riesgo reducido de cáncer de faringe y cáncer orofaríngeo con portadores de VPH, lo que nos podría indicar que estas bacterias orales pueden desempeñar un papel protector.

Así mismo, la disbiosis oral del microbioma se asocia con enfermedad oral, y potencialmente con enfermedades sistémicas. En un estudio de 1204 adultos (84), se evaluó la relación entre el consumo de cigarrillos y el microbioma oral. La composición general del microbioma oral se diferenció entre los fumadores actuales y no actuales; los primeros tenían una baja proporción del phylo *Proteobacterias* (4,6%) en comparación con los que nunca fumaron (11,7%). Los géneros *Capnocytophaga*, *Peptostreptococcus* y *Leptotrichia*, que pertenecen a las proteobacterias se agotaron, mientras que *Atopobium* y *Streptococcus* se enriquecieron, en comparación a los que nunca fumaron. El análisis funcional de los metagenomas mencionados, mostró que los géneros bacterianos agotados por fumar estaban relacionados con el metabolismo de xenobióticos (84).

También hay evidencia creciente de un papel para la disbiosis oral en enfermedades sistémicas del pulmón (85), tracto digestivo (86) y el sistema cardiovascular (87). El

humo de cigarrillo posee tóxicos que entran en contacto directo con bacterias orales y, perturban la ecología microbiana de la boca a través de efectos antibióticos, privación de oxígeno u otros mecanismos potenciales (88). La pérdida de especies orales beneficiosas, debido al tabaquismo, provoca la colonización de patógenos que en última instancia, llevan a la enfermedad. Con este análisis, se observó que el microbioma oral de los fumadores actuales se diferenciaba sustancialmente de los no fumadores y los que dejaron de fumar en el tiempo (ex fumadores). Específicamente; a nivel de *phylum*, observamos un agotamiento significativo de las *Proteobacterias* y el enriquecimiento de *Firmicutes* y *Actinobacterias*, en comparación con los que nunca fumaron. En este estudio del microbioma oral humano, observamos que fumar está relacionado con la composición general del microbioma oral y con la abundancia de muchos taxones. Fumar puede promover un ambiente oral anaeróbico y una comunidad bacteriana con capacidades reducidas de degradación xenobiótica (89).

Se han identificado vías de señalización aberrantes en el CaOr, como la inhibición del receptor del *factor de crecimiento epidérmico* (EGFR), que ha demostrado ser una estrategia terapéutica exitosa (90). Mađer y col. en 2005 (91), detectaron 40 especies orales bacterianas en un grupo de individuos libres de cáncer y en un grupo de sujetos con carcinoma oral de células escamosas (OSCC). Los niveles de tres especies *Capnocytophaga gingivalis*, *Prevotella melaninogenica* y *Streptococcus mitis* estaban elevados en la saliva de los pacientes con CaOr. Estas tres especies bacterianas se sugirieron como marcadores de diagnóstico y se descubrió que predecían el 80% de los casos de cáncer (91). Nagy y col. en 1998 (92), encontraron un mayor número de bacterias orales asociadas con carcinomas de células escamosas queratinizantes, tales como: *Veillonella* sp., *Fusobacterium* sp., *Prevotella* sp., *Porphyromonas* sp., *Actinomyces* sp., *Clostridium*

sp., *Haemophilus* sp., *Streptococcus* spp. y *Enterobacteriaceae*. Teniendo en cuenta lo anterior, las bacterias orales observadas con mayor frecuencia en el CaOr fueron *Streptococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Prevotella* sp., *Porphyromonas gingivalis* y *Capnocytophaga gingivalis* (93-95).

El carcinógeno bacteriano más conocido es *H. pylori* que tiene un impacto en el desarrollo del cáncer en el tracto gastrointestinal y también se encuentra en la cavidad oral. Además, se han identificado especies específicas que se correlacionan fuertemente con el CaOr, como *Streptococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Prevotella* sp., *Fusobacterium* sp., *Porphyromonas gingivalis* y *Capnocytophaga gingivalis*. Por otra parte, se ha demostrado que los patógenos orales *Fusobacterium nucleatum* y *Porphyromonas gingivalis* desempeñan un papel importante en el desarrollo del CCR y el cáncer pancreático.

Se han propuesto tres mecanismos de acción con respecto al papel de la microbiota oral en la patogénesis del cáncer: a) la inflamación crónica en la que mediadores inflamatorios producidos por bacterias causan o facilitan la proliferación celular, mutagénesis, activación de oncogenes y angiogénesis. Los patógenos periodontales afectan las concentraciones locales de varias citocinas, incluidas las interleucinas-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-17, IL-23, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y las metaloproteinasas de matriz MMP-8 y MMP-9 (96), b), la activación de NF- $\kappa$ B y la inhibición de la apoptosis celular. *Porphyromonas gingivalis*, actúa como un antiapoptótico mediante la modulación de varias vías (97). Activando la señalización antiapoptótica Jak1 / Akt / Stat3, que controla las vías intrínsecas de apoptosis mitocondrial (98,99), o inactivando la proteína pro-apoptótica Bad a través de Akt y simultáneamente inhibiendo la caspasa-9 independientemente de Akt (100). Así mismo, la *P. gingivalis* produce unas cisteína-proteinasas llamadas *gingipainas*, que pueden escindir

la proenzima MMP-9, transformándola en su forma activa, y que depende de NF- $\kappa$ B. La activación de MMP-9 por las gingipainas provoca la degradación de la estructura de la membrana basal, lo que promueve la migración e invasión de las células malignas (101), y c) la producción de sustancias por algunas bacterias que actúan con características cancerígenas, tales como especies reactivas de oxígeno (ROS), especies reactivas de nitrógeno (RNS), compuestos volátiles de azufre (VSC) y ácidos orgánicos.

La metabolización del alcohol a acetaldehído, producida por los microorganismos, también juega un papel importante en el desarrollo del cáncer. Durante una respuesta inflamatoria, bajo la influencia de TNF- $\alpha$ , IL-6 y TGF- $\beta$ , las células epiteliales e inmunitarias desencadenan especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS) (102,103). Las bacterias orales, tales como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Fusobacterium nucleatum* producen compuestos volátiles de azufre (VSC), tales como sulfuro de hidrógeno (H<sub>2</sub>S), metil mercaptano (CH<sub>3</sub>SH), sulfuro de dimetilo ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S), y disulfuro de dimetilo (CH<sub>3</sub>SSCH<sub>3</sub>). El sulfuro de hidrógeno (H<sub>2</sub>S) es un agente genotóxico conocido y puede conducir a la inestabilidad genómica o de mutaciones acumuladas (104). Varias especies microbianas orales como los estreptococos *S. gordonii*, *S. mitis*, *S. oralis*, *S. salivarius*, *S. sanguinis* (105) y las levaduras *Candida* poseen la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH), que metaboliza el alcohol a acetaldehído (106).

### Microbiota normal del pulmón humano

Lo conforman los phylum más comunes que incluyen los bacteroides, *Firmicutes* y *Proteobacteria*, con los géneros *Pseudomonas*, *Veillonella* y *Prevotella*, *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Porphyromonas*. *Neisseria*.

### Microbiota del cáncer de Pulmón

El cáncer de pulmón (CPu), es una de las principales causas de muerte por cáncer en todo el mundo, con 23,1% de muertes por esta patología según la OMS en 2018. En base a los estudios hechos para investigar las funciones complejas del microbioma intestinal en el sistema inmune, recientemente confirmaron el vínculo de la disbiosis intestinal con algunas neoplasias, estando entre ellas el CPu.

El objetivo es encontrar biomarcadores tumorales que jueguen un papel importante en la clínica para: el diagnóstico precoz, la identificación del tipo patológico, los estadios del tumor, la monitorización de la recurrencia, las metástasis, la determinación de la eficacia y la predicción para el pronóstico del CPu (107). Entre estos marcadores estarían: a) la *citoqueratina 19* (CYFRA21-1), que se expresa principalmente en células derivadas del epitelio, y la expresión en el carcinoma de células escamosas de pulmón (SCC), que fue mayor tanto en el adenocarcinoma de pulmón como en el carcinoma pulmonar de células pequeñas (SCLC); b) la enolasa específica de neurona (NSE), tiene una alta expresión en SCLC al participar en el metabolismo energético, asociado con la estadificación TNM que indica un mal pronóstico en SCLC (108); c) El antígeno carcinoembrionario (CEA), que es un marcador de adenocarcinomas (109).

Fang Liu y col. en 2019 (110), realizaron un análisis del microbioma intestinal para perfilar muestras fecales en el CPu, en función de la expresión de diferentes biomarcadores y la posible relación entre el microbioma intestinal y el cáncer de pulmón. Las muestras fecales se obtuvieron de 30 pacientes con CPu, diagnosticados por histopatología y tomografía computarizada (TC). Los pacientes con CPu se dividieron en 3 grupos basados en biomarcadores, incluyendo a los pacientes positivos para CYFRA21-1 (n=10), pacientes positivos para NSE (n=9) y pacientes positivos para CEA (n=11). Ninguno de los pacientes antes de la recolec-

ción de muestras, recibió quimioterapia, radioterapia, terapia dirigida, inmunoterapia o cirugía para el CPu (110). Los resultados señalaron que todos los grupos de CPu mostraron una pérdida del ecosistema microbiano y de diversidad bacteriana en comparación con el control. Las muestras de microbioma intestinal mostraron una menor abundancia en *Firmicutes/Actinobacteria* en todos los grupos de CPu en comparación con el grupo control.

Todas las bacterias productoras de butirato pertenecen al *phylum Firmicutes* en comunidades bacterianas humanas. El butirato es uno de los ácidos grasos más cruciales, por estar asociado con actividades antiinflamatorias, proliferación celular, inducción de la diferenciación de las células T reguladoras y la apoptosis, mediante la activación de las vías de señalización (111). Los grupos de CPu también mostraron una menor proporción de *Firmicutes/Bacteroidetes* en comparación al grupo control. Esta relación se asocia con la disbiosis del metabolismo del tracto gastrointestinal, que resultó en una baja concentración de ácidos grasos circulantes de cadena corta, la cual influye para la inmunidad sistémica del huésped y la inflamación sistémica (112).

Todas estas evidencias sugieren una alteración del equilibrio en la microbiota intestinal de pacientes con CPu, y la presencia de diferentes características de microbiomas de enfermedades respiratorias crónicas, por lo que se propuso el eje intestino-pulmón en la patogénesis en las enfermedades pulmonares e intestinales (113). En los microbiomas de los grupos de CPu se demostró una abundancia relativamente mayor de *Proteobacterias* y *Verrucomicrobia* con respecto al control, especialmente en el grupo NSE, el cual se expresa altamente en SCLC al estar involucrado en el metabolismo energético y se asocia con la estadificación TNM, lo que nos señala un mal pronóstico en pacientes con SCLC. Las *Proteobacterias* son patógenos oportunistas, que inducen un importante desequilibrio estructural de la microbiota

intestinal de pacientes con CPu, también es el caso del *phylum Verrucomicrobia*, que se observa ocasionalmente en personas sanas. El grupo NSE demostró una baja abundancia de *Bacteroidetes*, los cuales son esenciales para el huésped en la conversión metabólica, como la degradación de proteínas. El grupo de CEA tiene un nivel relativamente más alto de *Fusobacterias*, relacionado con el desarrollo de varios tipos de tumores malignos [114]. En el caso de las *fusobacterias*, ellas son un inductor potencial de células reguladoras T, promoviendo la activación de la autofagia en tumores malignos como el cáncer de colon. Estos resultados indican un posible vínculo entre las bacterias intestinales y el biomarcador tumoral dentro del CPu. Las bacterias probióticas de *Bacteroides* que pertenecen a la familia *Bacteroidaceae* son de menor abundancia en cada grupo de CPu que en el control. Además, el género *Bacteroides* mejora la eficacia del punto de control inmunitario anti-CTLA4 en ratones y estimulan también las células CD y T del huésped (115). El género *Bifidobacterium* está ausente de todos los grupos de CPu, y es importante en la microbiota comensal, ya que desempeña un papel importante en varias funciones homeostáticas, entre ellas el sistema inmunitario (116,117), y el patógeno *Prevotella* está presente en mayor proporción en pacientes con cáncer, especialmente en el grupo CYF, mientras que *Streptococcus* solo se encuentra en el grupo CEA. *Prevotella*, perteneciente a la familia *Prevotellaceae*, está relacionado con afecciones inflamatorias crónicas, como artritis reumatoide y la activación de células T sistémicas en la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (118). Algunas especies de *Streptococos* están relacionadas con el CCR (119). Las *Enterobacterias*, son un patógeno oportunista, que se encuentra en el intestino humano sin causar síntomas o enfermedades en condiciones normales. Sin embargo, cualquier disrupción de *Enterobacteriaceae* puede ser causada por la inmunidad del huésped y factores ambientales como el estado redox

y la disponibilidad de oxígeno (120). Los géneros *Ruminococaceae* y *Lachnospiraceae* presentan una disminución significativa en cada grupo de CPu y las *Ruminococaceae* están asociadas con la respuesta y la toxicidad al bloqueo del punto de control inmune y *Lachnospiraceae* puede proteger al huésped contra el cáncer al originar ácido butírico (121). *Dialister* se detectó en todos los grupos de CPu y pertenece al grupo de *Veillonellaceae*, en tanto que la *Phascolarctobacterium* ausente del grupo CEA (122). El género *Akkermansia* que degrada la mucosidad es detectado en los grupos CYF y NSE (123). En el caso de *Megasphaera*, un género de *Firmicutes*, se observó solamente en los grupos CYF y CEA. En los grupos CYF y CEA hay una mayor abundancia de bacterias del género *Faecalibacterium* que se conoce como un potente productor de SCFA, mientras que *Phascolarctobacterium* es el principal microbioma dominante en el grupo NSE. Cada grupo de CPu exhibió una disminución en la abundancia del género *Blautia* que pertenece a *Firmicutes* y tiene el papel en la digestión de carbohidratos. El nivel del género *Veillonella* es alto en cada grupo de CPu, que es bien conocido por sus capacidades de fermentación de lactato, siendo un marcador de diagnóstico para SCC y los adenocarcinomas. *Coprococo* solo se ve en el grupo control, que es un género beneficioso al producir butirato. Estos resultados indican que tanto la composición como el desarrollo de comunidades bacterianas varían en el CPu en base a los diferentes biomarcadores, por lo que es posible que algunos microbiomas especiales puedan servir como diagnóstico, pronóstico, objetivo terapéutico o trasplante de microbiota fecal para la terapia del CPu. En base a estos resultados es importante pensar si el cáncer es producto de las variaciones en la microbiota, o si las modificaciones en el microbioma normal son el resultado de la progresión del cáncer (110).

El CPu es a nivel mundial, la causa número uno de muertes por cáncer, y es la exposición al humo del cigarrillo, el factor

de riesgo primario en este tipo de cáncer, al reducir la integridad de la barrera epitelial y aumentar la susceptibilidad a las infecciones. Greathouse y col., en el 2018 plantearon la hipótesis de que las mutaciones somáticas junto con el humo del cigarrillo generan una microbiota disbiótica asociada con la carcinogénesis pulmonar. En este estudio utilizaron 143 muestras de tejido de cáncer de pulmón y 33 de tejido pulmonar no canceroso, además se utilizaron datos de The Cancer Genome Atlas como cohorte de validación (124).

Varias bacterias están asociadas con la inflamación crónica, con el consiguiente aumento del riesgo de CPu, incluidas *Mycobacterium tuberculosis* (125). Por otra parte, el gen supresor de tumores *TP53*, es el más comúnmente mutado en el CPu, y la relación entre *TP53* y la microbiota del CPu, que todavía es desconocida hoy en día (126).

Los dos tipos más comunes de CPu de células no pequeñas son SCC y AD (adenocarcinoma), que se originan de las células que recubren los bronquios y de las vías respiratorias periféricas; respectivamente. Este fenómeno de variación microbiana anatómica específica también fue evidente en la abundancia de géneros entre los tumores bronquiales y SCC. En este estudio se identificaron los géneros que eran diferencialmente abundantes en tumores SCC (n=47) versus AD (n=67); como lo son *Acidovorax* -presente en mayor abundancia- más *Brevundimonas*, *Comamonas*, *Tepidimonas*, *Rhodiferax*, *Klebsiella*, *Leptothrix*, *Polaromonas*, *Anaerococcus*. Los CPu, SCC y AD están asociados con el tabaquismo; sin embargo la asociación entre fumadores y SCC es más fuerte, siendo *Acidovorax* más abundante en los fumadores en comparación con los que nunca fumaron y estudios previos demostraron que las mutaciones en *TP53* específicamente en el CCR, conducen a la interrupción de la barrera epitelial, permitiendo la infiltración de bacterias asociadas a tumores (127). Dado que las mutaciones de *TP53* se encuentran en un 75 a 80%

en los tumores SCC, se planteó la hipótesis de que los taxones asociados a SCC pueden ser más abundantes en los tumores con mutaciones *TP53*, esto debido a la pérdida de la función de la barrera epitelial en ellos, pero se sabe poco sobre las interacciones gen-microbioma en la carcinogénesis. También se encontró una asociación gen-microbioma en el CPu humano, así como evidencia histológica de una bacteria asociada al tabaquismo como lo es la *Acidovorax*. Se identificó un grupo microbiano que se asocia con un subtipo histológico SCC, que se fortalece en los tumores con mutaciones en el *TP53*.

Dada la fuerte asociación entre el tabaquismo y el desarrollo de SCC encontramos a *Acidovorax spp.* más abundante en tumores SCC que albergan mutaciones *TP53*. Estos resultados sugieren que fumar junto con la tumorigénesis puede proporcionar un ambiente propicio para el crecimiento de *Acidovorax spp.* y especies similares, que pueden florecer en ambientes como el pulmón. La hipótesis generada es que las células epiteliales en el pulmón, expuestas al humo de tabaco y/o mutaciones en *TP53*, son invadidas por especies que aprovechan este nuevo microambiente, lo que sugiere que estas bacterias podrían actuar como promotoras en la tumorigénesis pulmonar.

Estos datos indican que fumar por sí solo, puede ser insuficiente para alterar la población microbiana en una población sana. Sin embargo, se ha demostrado que fumar suprime el sistema inmunitario e induce disfunción de la barrera epitelial (128). La especie *Acidovorax spp.* se ha identificado con la capacidad de metabolizar múltiples contaminantes orgánicos, como los que se encuentran en el humo del cigarrillo (129). Por lo tanto, la degradación de los compuestos derivados del humo de tabaco, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos por *Acidovorax spp.*, pueden promover la supervivencia de las células transformadas, responsables posteriormente la promoción del tumor. Estos factores pueden permitir el acceso directo de los microbios a las células

epiteliales donde las toxinas microbianas o el oxígeno/nitrógeno reactivo línea 134 de las especies mencionadas, puede afectar directa o indirectamente la transformación maligna del epitelio pulmonar a través del daño en el ADN y mutaciones en el *TP53* (130,131). Una vez que se pierde la defensa de la barrera epitelial como consecuencia de las mutaciones en *TP53* y la transformación maligna, estas especies pueden convertirse en bacterias asociadas a tumores. Esta evidencia, sugiere que los tumores SCC, con mutaciones *TP53* podrían tener una función de barrera epitelial deficiente, lo que permitiría que las bacterias de búsqueda asociadas a tumores, como las identificadas en este estudio, se vuelvan más abundantes en tumores que posean mutaciones *TP53*.

El factor de riesgo número uno para el CPu es la exposición al tabaco, que es un factor conocido de la inflamación pulmonar crónica. El tabaco y el humo del cigarrillo contienen productos bacterianos (LPS) que pueden causar inflamación, alterar la función de barrera y además alterar el microbioma, para influir en la carcinogénesis pulmonar (132,133). El 70% del sistema inmunitario humano se encuentra en el tracto intestinal, lo que previene la infección por bacterias patógenas. Por ello, cuando se altera la microbiota intestinal, causando disbiosis, se pueden provocar múltiples patologías, incluyendo el cáncer. De hecho, la inmunidad innata temprana a *Klebsiella pneumoniae* en los pulmones, está regulada sistémicamente por la microbiota intestinal comensal, a través de ligandos del receptor similar a Nod (NLR) (134). Las bacterias filamentosas segmentadas (SFB) no solo inducen a las células para que produzcan inmunoglobulina A (IgA) y linfocitos intraepiteliales (IEL), sino que también promueven reacciones de defensa del huésped y la acumulación de células T helper tipo 17 (Th17), que producen interleucina (IL)-17 (135). Además, *Clostridium* mejora la diferenciación y proliferación de las células T reguladoras (Treg) (136). El

concepto del “eje intestino-pulmón” involucra células inmunes tales como las células T y B que son activadas por la microbiota intestinal, transportadas a los pulmones por diseminación linfática o hematogénea, donde activan las células inmunes del pulmón (137).

Por otra parte, se ha establecido que la microbiota pulmonar y la microbiota oral, están involucradas en la carcinogénesis pulmonar (138). *Capnocytophaga salival*, *Selemomonas*, *Veillonella* y *Neisseria* se alteraron significativamente en pacientes con SCC (n=10) y AD (n=10), en comparación con los sujetos control (n=10) (139). En un estudio, con muestras de esputo se mostró la diferencia significativa entre la población bacteriana presente en los pacientes con CPu y los sujetos control ( $p=0,038$ ). En el caso de pacientes con CPu se encontró *Granulicatella* (6,1% vs 2,0%;  $p=0,0016$ ), *Abiotrofia* (1,5% vs 0,085%;  $p=0,0036$ ) y *Streptococcus* (40,1 vs 19,8%;  $p=0,0142$ ) (140). Otro estudio mostró que *Granulicatella adiacens* tenía una mayor abundancia en el esputo de pacientes con CPu en comparación con seis sujetos control (141). El análisis del lavado broncoalveolar (BALF) de pacientes con CPu reveló que los niveles de *Firmicutes* y *TM7* aumentaron significativamente en los pacientes con CPu ( $p=0,037$  y  $0,035$ ); respectivamente con respecto a los pacientes control (141). Otro estudio analizó las muestras broncoscópicas de pacientes con CPu y reveló que el género *Streptococcus* fue significativamente más abundante en los pacientes con CPu con respecto a los controles (142).

### Microbiota normal de la glándula mamaria humano

Están presentes: Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Bacteroidetes, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Lactococcus* spp., *Leuconostoc* spp., *Weisella* spp., *Enterococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Lactobacillus* spp. *Bifidobacterium* spp, *Escherichia coli*.

### Microbiota del cáncer de mama

En las mujeres el cáncer de mama (CM) es uno de los cánceres más comunes, a pesar de los progresos hechos en el diagnóstico y tratamiento (143). Uno de los principales factores de riesgo para el CM es la desregulación de las hormonas sexuales, lo que se manifiesta, tanto clínicamente como molecularmente al expresarse los subtipos: triple negativo (TN), HER2 positivo (HER2+) y ER positivo (ER+) (144). Se ha demostrado que el metabolismo del estrógeno postmenopáusicos está asociado con la diversidad microbiana (145). La conjugación de estrógenos por  $\beta$ -glucuronidasa puede estar asociada con la microbiota que se observa en la disbiosis que ocurre en mujeres con antecedentes de CM (146). Thompson y col. en 2017, utilizando datos de secuenciación de ARN de la colección del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) (143) caracterizaron la microbiota mamaria obtenida de 668 tumores de CM y 72 muestras de tejido no canceroso (NCA), y mostraron que aproximadamente la mitad fue identificada como *Proteobacterias* (48%), *Actinobacteria* (26.3%) y *Firmicutes* (16.2%) (147). Se evidenció que *Escherichia coli* es la especie más prevalente en el tejido, y tiene la capacidad de inducir daño en el ADN a través de la producción de colibactina, ocasionando la inestabilidad genómica que desencadena el proceso oncogénico (148), además de una abundancia diferencial entre *Cornibacterium*, *Corynebacterium*, *Bacillus* y la *enterobacteriaceae*: *E. coli* y *Salmonella entérica* (149).

Los *Firmicutes* estuvieron representados por 13 especies significativas, incluidas dos *Lactobacillus spp* y cinco *Streptococcus spp*. Destacándose cómo influye la microbiota en la oncogénesis ante la exposición de los estrógenos, ya que hay correlación entre la abundancia de *Streptococcus spp* y la presencia de las enzimas  $\beta$ -glucuronidasa y/o  $\beta$ -glucosidasa que escinden el conjugado estrógeno-glucurónico y promueven la recirculación de estrógenos (150), y está ampliamente reconocido, que los niveles de

estrógenos sistémicos están asociados con un mayor riesgo de CM (151). Los perfiles de expresión para *glucosilceramidasa beta 2* (GBA2) y la *glucuronidasa*, pseudogenes  $\beta$  4 y 9 se correlacionaron con *S. pyogenes*. En las muestras tumorales se observó abundancia de *S. pyogenes*, *L. rossias*, *L. fleischmannii* y también, en menor proporción, *N. Subflava*, que se correlacionan con la expresión del gen tumoral. Además, *L. fleischmannii* se asoció fuertemente con los genes involucrados en la transición epitelial/mesénquima (152). En este mismo análisis, se observó que *H. influenza* se correlaciona con genes que representan vías fundamentales para el crecimiento tumoral, punto de control G2/M, señalización E2F y ensamblaje del huso mitótico (147).

Urbaniak C y col. en 2016, demostraron la diferencia del perfil bacteriano entre el tejido mamario de sujetos sanos y el tejido adyacente normal de pacientes con CM, en una muestra de 81 mujeres entre 19 y 90 años, hallando que las mujeres con CM presentaban abundancia de *Bacillus*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus epidermidis* (149). Por otra parte, se utilizó un ensayo de infección en células HeLa, donde se midieron los niveles celulares de fosforilación de la histona-2AX (H2AX) ( $\gamma$ -H2AX), un marcador de roturas de doble cadena e incubando con varios aislados de *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus*, *Micrococcus sp*, *E. coli*, *Propionibacterium acnes* y *Propionibacterium granulosum*, mostrando que los aislados de *Bacillus*, *Micrococcus* y *Propionibacterium* no indujeron roturas de doble cadena, mientras que el aislado *Staphylococcus* sí produjo roturas (148).

Las cepas de *E. coli* poseen la isla de patogenicidad pks, que codifica la maquinaria para la producción de la genotoxina colibactina. Estas cepas positivas para pks se han relacionado con el cáncer de colon (153) por su capacidad para inducir roturas bicatenarias de ADN e inestabilidad cromosómica (154). Plottel y Blaser en 2011, estu-

diaron “*el estróboloma*”, que es el conjunto de genes bacterianos entéricos cuyos productos metabolizan el estrógeno y sus metabolitos (58). Alteraciones en la relación microbiota/estróboloma pueden originar niveles elevados de estrógeno circulante y sus metabolitos, con el consiguiente riesgo de CM. Los estudios clínicos han identificado asociaciones entre la microbiota intestinal, los estrógenos urinarios y los metabolitos del estrógeno (145).

El metabolismo de los estrógenos tiene lugar en el hígado, donde se conjugan y se excretan en la bilis. Luego son desconjugados por la  $\beta$ -glucuronidasa bacteriana, y reabsorbidos como estrógenos libres a través de la circulación enterohepática, llegando a los diferentes órganos como la mama. Estos metabolitos son producidos por varias bacterias incluídas en las familias *Clostridia* y *Ruminococcaceae* (16). Otros metabolitos similares al estrógeno pueden ser producidos por reacciones oxidativas y reductoras en el intestino y síntesis a través de factores de crecimiento inducidos por estrógenos, los cuales pueden presentar un potencial carcinogénico. Además, la  $\beta$ -glucuronidasa bacteriana podría participar en la desconjugación de xenobióticos y/o xenoestrógenos, conduciendo a su recaptación a través de la vía enterohepática, aumentando así, su tiempo de permanencia en el organismo (155). Muchas bacterias  $\beta$ -glucuronidasa se encuentran en dos subgrupos dominantes: los grupos *Clostridium leptum* y *Clostridium coccoides*, que pertenecen al *phylum Firmicutes*. La *Escherichia/Shigella*, miembro del *phylum Proteobacteria*, también posee enzimas  $\beta$ -glucuronidasa (156). Adicionalmente, la relación entre el microbioma intestinal y el riesgo de CM se ha estudiado a través de vías independientes del estrógeno (58,157). Diferentes estudios parecen demostrar que el origen del microbioma del tejido mamario pueda ocurrir por translocación desde el tracto gastrointestinal, a través de la piel, orificios areolares del pezón, contacto oral-pezón, la lactancia y/o contacto se-

xual (158). Un mecanismo relacionado con la inflamación para el CM es la regulación positiva de la ciclooxigenasa 2 (COX2) y su producto, prostaglandina E2 (PGE), que origina como resultado una mayor expresión de aromatasa en el tejido adiposo y una mayor conversión de precursores de andrógenos a estrógenos (159). A este respecto, el uso de algunos medicamentos antiinflamatorios no esteroideos se ha asociado con un riesgo reducido de incidencia o recurrencia de CM positiva al receptor de estrógenos (RE) (160).

Un posible biomarcador inflamatorio es la *inmunoglobulina secretora de la mucosa A* (IgA), esencial para mantener la integridad de la barrera de la mucosa al reconocer y regular la composición de la comunidad microbiana intestinal (161). Este mecanismo del huésped limita el acceso de los antígenos intestinales a la circulación y limita la invasividad de especies bacterianas potencialmente peligrosas (161). Por lo tanto, la microbiota en sí misma, representa una barrera luminal funcional, manteniendo el recambio de células epiteliales, produciendo mucina y compitiendo por los recursos, suprimiendo así el crecimiento de patógenos (163). Algunas microbiotas pueden desempeñar un papel en el mantenimiento del tejido mamario sano, a través de la estimulación de las respuestas inflamatorias del huésped. La presencia de la bacteria *S. yanoikuyae* en el tejido mamario de mujeres sanas, se asoció con una reducción dramática en su abundancia en el tejido tumoral correspondiente, que puede conducir a una disminución de la estimulación de las células inmunes dependientes de bacterias (164).

Se ha examinado el papel de la microbiota en la regulación de procesos específicos de inmunidad en el desarrollo del cáncer. Por ejemplo, *Lactococcus spp* puede modular la inmunidad celular al mantener la actividad citotóxica de las células asesinas naturales (NK) residentes (165). Además, *Lactococcus lactis* activa células vitales relacionadas con el crecimiento tumoral (cé-

lulas NK esplénicas murinas), mejorando la inmunidad celular (166). Muchos de los microorganismos relacionados con cáncer de mama comparten la actividad enzimática de la  $\beta$ -glucuronidasa, lo que dificulta la conjugación de estrógenos, dejándolos como hormonas biológicamente activas. Se ha demostrado que la perturbación del estróboloma influye en los niveles locales y sistémicos de estrógeno y sus metabolitos (145). El tejido maligno en ER + BC contiene niveles más altos de metabolitos de estrógenos en comparación con el tejido mamario normal, atribuido en parte a una señalización intracrina alterada (167). La prevalencia de  $\beta$ -glucuronidasa también se encontró en el líquido aspirado del pezón de las sobrevivientes de CM (146). Muchas bacterias  $\beta$ -glucuronidasa se encuentran en dos subgrupos dominantes, a saber, el *leptum Clostridiumcluster* y *Clostridium coccooides*, que pertenecen al phylum *Firmicutes*. El grupo bacteriano *Escherichia/Shigella* miembro del phylum *Proteobacteria* también posee enzimas  $\beta$ -glucuronidasa (156). Por otra parte, los estudios han mostrado correlaciones positivas entre la abundancia de estreptococos y la presencia de enzimas  $\beta$ -glucuronidasa y/o  $\beta$ -glucosidasa (168). Debemos decir, que definir *phylum* microbianos específicos para pacientes con CM también puede tener importancia para el desarrollo diagnóstico futuro, y estrategias terapéuticas.

### CONCLUSIÓN

Las interacciones entre procariontes y eucariotes han evolucionado para mediar en la fisiología del huésped, que es dependiente tanto de los microbios como de la homeostasis de los tejidos. Este equilibrio es principalmente debido a sus efectos sobre el metabolismo, la proliferación celular, la inflamación y la inmunidad. La microbiota también regula, en buena parte la carcinogénesis a nivel de predisposición, iniciación, inestabilidad genética, susceptibilidad a la respuesta inmune del huésped, progresión

tumoral y respuesta a la terapia. En esta revisión mostramos algunas evidencias de la interacción entre algunos tipos del cáncer y la microbiota, considerando también que podría estar dirigida a proponer marcadores para mejorar la terapia contra el cáncer.

### REFERENCIAS

1. Arvelo F, Sojo F and Cotte C. Tumor progression and metastasis. *ecancermedicallscience* 2016; 10:617. doi: 10.3332/ecancer.2016.617.
2. Zhang H, Sun L. When human cells meet bacteria: precision medicine for cancers using the microbiota. *Am J Cancer Res* 2018; 8(7):1157–1175.
3. Panebianco C, Andriulli A and Paziienza. V Pharmacomicrobiomics: exploiting the drug-microbiota interactions in anticancer therapies. *Microbiome* 2018; 6(1): 92. doi: 10.1186/s40168-018-0483-7.
4. Martin C, Osadchiy V and Mayer E. The brain-gut-microbiome-axis-cell-mol. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018; 6:133-148.
5. Llorca L, Ruiz V, Perez GP. *Helicobacter pylori*: The balance between a role as colonizer and pathogen. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28(6):1017–1029.
6. Dias-Jácome E, Libânio D, Borges-Canha M, Galághar A and Pimentel-Nunes P. Gastric microbiota and carcinogenesis: the role of non-*Helicobacter pylori* bacteria - A systematic review. *Rev Esp Enferm Dig* 2016; 108(9):530-540.
7. Wang LL, Yu XJ, Zhan SH, Jia SJ, Tian ZT, Dong QJ. Participation of microbiota in the development of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 7; 20(17): 4948–4952.
8. Dieksved J, Lindberg M, Rosenquist M, Enroth H, Jansson JK, Engstrand L. Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls. *J Med Microbiol* 2009; 58:509–516.
9. Lertpiriyapong K, Whary MT, Muthupalani S, Lofgren JL, Gamazon ER, Feng Y, Ge Z, Wang TC, Fox JG. Gastric colonisation with a restricted commensal microbiota replicates the promotion of neoplastic lesions by di-

- verse intestinal microbiota in the *Helicobacter pylori* INS-GAS mouse model of gastric carcinogenesis. *Gut* 2014; 63:54–63.
10. Hernández-Ramírez RU, Galván-Portillo MV, Ward MH, Agudo A, González CA, Oñate-Ocaña LF, Herrera-Goepfert R, Palma-Coca O, López-Carrillo L. Dietary intake of polyphenols, nitrate and nitrite and gastric cancer risk in Mexico City. *Int J Cancer* 2009; 125:1424–1430.
  11. Forsythe SJ, Cole JA. Nitrite accumulation during anaerobic nitrate reduction by binary suspensions of bacteria isolated from the achlorhydric stomach. *J Gen Microbiol* 1987; 133:1845–1849.
  12. Junier P, Molina V, Dorador C, Hadas O, Kim OS, Junier T, Witzel JP, Imhoff JF. Phylogenetic and functional marker genes to study ammonia-oxidizing microorganisms (AOM) in the environment. *Appl Microbiol Biotechnol* 2010; 85:425–440.
  13. Spieck E, Lipski A. Cultivation, growth physiology, and chemotaxonomy of nitrite-oxidizing bacteria. *Methods Enzymol* 2011; 486:109–130.
  14. Feng Q, Chen WD and Wang YD. Gut microbiota: an integral moderator in health and disease. *Front Microbiol* 2018; 9:151 [doi: 10.3389/fmicb.2018.00151](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00151).
  15. Susannah Selber-H, Rukundo B, Ahmad M, Akoubi H, Al-Bizri H, Adelekan F, Aliu, Tanyi U. Ambeaghen, Lilit Avetisyan, Irmak Bahar, Alexandra Baird, Fatema Begum, Hélène Ben Soussan, Virginie Blondeau-Éthier, Roxane Bordaries, Helene Bramwell, Alicia Briggs, Richard Bui, Matthew Carnevale, Marisa Chancharoen, Talia Chevassus, Jin H. Choi, Karyne Coulombe, Florence Couvrette, Samantha D’Abreau, Meghan Davies, Marie-Pier Desbiens, Tamara Di Maulo, Sean-Anthony Di Paolo, Sabrina Do Ponte, Priscyla dos Santos Ribeiro, Laure-Anne Dubuc-Kanary, Paola K. Duncan, Frédérique Dupuis, Sara El-Nounou, Christina N. Eyangos, Natasha K. Ferguson, Nancy R. Flores-Chinchilla, Tanya Fotakis, Mariam Gado Oumarou H D, Metodi Georgiev, Seyedehnazanin Ghiassy, Natalija Glibetic, Julien Grégoire Bouchard, Tazkia Hassan, Iman Hussein, Marlon-Francis Ibuna Quilatan, Tania Iozzo, Safina Islam, Dilan B. Jaunky, Aniththa Jeyasegaram, Marc-André Johnston, Matthew R. Kahler, Kiranpreet Kaler, Cedric Kamani, Hessam Karimian Rad, Elisavet Konidis, Filip Konieczny, Sandra Kurianowicz, Philippe Lamothe, Karina Legros, Sebastien Leroux, Jun Li, Monica E. Lozano Rodríguez, Sean Luponio-Yoffe, Yara Maalouf, Jessica Mantha, Melissa McCormick, Pamela Mondragon, Thivadee Narayana, Elizaveta Neretin, Thi T. T. Nguyen, Ian Niu, Romeo B. Nkemazem, Martin O’Donovan, Matthew Oueis, Stevens Paquette, Nehal Patel, Emily Peci, Jackie Peters, Annie Pettorelli, Cassandra Poirier, Victoria R. Pompa, Harshvardhan Rajen, Réginald-Olivier Ralph, Josué Rosales-Vasquez, Daria Rubinshtein, Surya Sakr, Mohammad S. Sebai, Lisa Serravalle, Fily Sidibe, Ahnjana Sinnathurai, Dominique Soho, Adithi Sundarakrishnan, Veronika Svistkova, Tsolaye E. Ugbeye, Megan S. Vasconcelos, Michael Vincelli, Olga Voitovich, Pamela Vrabel, Lu Wang, Maryse Wasfi, Cong Y. Zha, and Chiara Gamberi. Human gut microbiota: toward ecology of disease. *Front Microbiol* 2017; 8: 1265 [doi: 10.3389/fmicb.2017.01265](https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01265).
  16. Rea D, Coppola G, Palma G, Barbieri A, Luciano A, Del Prete P, Rossetti S, Berretta M, Facchini G, Perdonà S, Turco MC, Arra C. Microbiota effects on cancer: from risks to therapies. *Oncotarget* 2018; 9:17915-17927. [doi: 10.18632/oncotarget.24681](https://doi.org/10.18632/oncotarget.24681).
  17. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg, RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 2016; 352:539–544.
  18. Schmidt TSB, Raes J and Bork P. The human gut microbiome: from association to modulation. *Cell* 2018; 172:1198–1215.
  19. Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises *Gut* 2018; 67:1716–1725.
  20. Ramakrishna BS. Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28:9–17.
  21. Fabich AJ, Jones SA, Chowdhury FZ, Cernosek A, Anderson A, Smalley D, McHargue JW, Hightower GA, Smith JT, Autieri SM, Leatham MP, Lins JJ, Allen RL, Laux DC, Cohen PS, Conway T. Comparison of carbon nutrition for pathogenic and com-

- mensal *Escherichia coli* strains in the mouse intestine. *Infect Immun* 2018; 76:1143–1152.
22. **Artis D.** Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:411–420.
  23. **Wlodarska M, Willing B, Keeney KM, Menendez A, Bergstrom KS, Gill N, Russell SL, Vallance BA, Finlay BB.** Antibiotic treatment alters the colonic mucus layer and predisposes the host to exacerbated *Citrobacter rodentium*-induced colitis. *Infect Immun* 2011; 79:1536–1545.
  24. **Garrett WS, Gordon JI, Glimcher LH.** Homeostasis and inflammation in the intestine. *Cell* 2010; 140:859–870.
  25. **Lane ER, Zisman TL, Suskind DL.** The microbiota in inflammatory bowel disease: Current and therapeutic insights. *J Inflamm Res* 2017; 10:63–73.
  26. **Caputi V, Giron MC.** Microbiome-gut-brain axis and toll-like receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 19:1689 *doi: 10.3390/ijms19061689*.
  27. **Salim SY, Soderholm JD.** Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:362–381.
  28. **Bhatt AP, Redinbo MR, Bultman SJ.** The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:326–344.
  29. **Yao Y, Dai W.** Genomic instability and cancer. *J Carcinog Mutagen* 2014; 5. *doi: 10.4172/2157-2518.1000165*.
  30. **Frisan T.** Bacterial genotoxins: The long journey to the nucleus of mammalian cells. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1858:567–575.
  31. **Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan TJ, Campbell BJ, Abujamel T, Dogan B, Rogers AB, Rhodes JM, Stintzi A, Simpson KW, Hansen JJ, Keku TO, Fodor AA, Jobin C.** Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science* 2012; 338:120–123.
  32. **Hatakeyama M.** Structure and function of *Helicobacter pylori* CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2017; 93:196–219.
  33. **Moss SF.** The clinical evidence linking. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 3: 183–191.
  34. **Ghoi DS, In Seo S, Shin WG, Hyuk Park C.** Risk of colorectal neoplasia in patients with *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl gastroenterol* 2020; 11(2): e00127.
  35. **Valenzuela M, Canales J, Corvalan A, Quest A.** *Helicobacter pylori* induced inflammation and epigenetic changes during gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12742-12756.
  36. **Ito N, Tsujimoto H, Hideri U, Xie Q, Shinoniya N.** *Helicobacter pylori* mediated and signaling transduction gastric cancer. *J Clin Med* 2020; 9(11): 3699.
  37. **Miftahussurur M, Yamaoka Y, Graham D.** *Helicobacter pylori* an oncogenic pathogen. *Expert Rev Mol Med* 2017; 19: e4. *doi 10.1017/erm.2017.4*.
  38. **Dai Z, Zhang J, Wu Q, Chen J, Liu J, Wang Lu** The role of Microbiota in the development of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2019;145(8): 2032-2041.
  39. **Toller IM, Neelsen KJ, Steger M, Hartung ML, Hottiger MO, Stucki M, Kalali B, Gerhard M, Sartori AA, Lopes M, Müller A.** Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108:14944–14949.
  40. **Grasso F, Frisan T.** Bacterial genotoxins: merging the DNA damage response into infection biology. *Biomolecules* 2015; 5:1762–1782.
  41. **Lara-Tejero M, Galán JE.** A bacterial toxin that controls cell cycle progression as a deoxyribonuclease I-like protein. *Science* 2000; 290:354–357.
  42. **Bergounioux J, Elisee R, Prunier AL, Donnadieu F, Sperandio B, Sansonetti P, Arbibe L.** Calpain activation by the *Shigella flexneri* effector VirA regulates key steps in the formation and life of the bacterium's epithelial niche. *Cell Host Microbe* 2012; 11:240–252.
  43. **Vacante M, Ciuni R, Basili F, Biondi F.** Gut microbiota and colorectal cancer development: A closer look to the adenoma-carcinoma sequence. *Biomedicines* 2020; 8(11): 489. *doi: 10.3390/biomedicines8110489*.

44. Lu R, Wu S, Zhang YG, Xia Y, Liu X, Zheng Y, Chen H, Schaefer KL, Zhou Z, Bissonnette M, Li L, Sun J. Enteric bacterial protein AvrA promotes colonic tumorigenesis and activates colonic beta-catenin signaling pathway. *Oncogenesis* 2014; 3 e105. doi: 10.1038/oncsis.2014.20.
45. Bronte-Tinkew DM, Terebiznik M, Franco A, Ang M, Ahn D, Mimuro H, Sasakawa C, Ropeleski MJ, Peek RM, Jones NL. *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene A activates the signal transducer and activator of transcription 3 pathway in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2009; 69:632–639.
46. Kuijl C, Savage ND, Marsman M, Tuin AW, Janssen L, Egan DA, Ketema M, van den Nieuwendijk R, van den Eeden SJ, Geluk A, Poot A, van der Marel G, Beijersbergen RL, Overkleeft H, Ottenhoff TH, Neeftjes J. Intracellular bacterial growth is controlled by a kinase network around PKB/AKT1. *Nature* 2007; 450:725–730.
47. Ding SZ, Minohara Y, Fan XJ, Wang J, Reyes VE, Patel J, Dirden-Kramer B, Boldogh I, Ernst PB, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection induces oxidative stress and programmed cell death in human gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2007; 75:4030–4039.
48. Wada Y, Takemura K, Tummala P, Uchida K, Kitagaki K, Furukawa A, Ishige Y, Ito T, Hara Y, Suzuki T, Mimuro H, Board PG, Eishi Y. *Helicobacter pylori* induces somatic mutations in TP53 via overexpression of CHAC1 in infected gastric epithelial cells. *FEBS Open Bio* 2018; 8:671–679.
49. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014; 157: 121–141.
50. Goodwin AC, Destefano Shields CE, Wu S, Huso DL, Wu X, Murray-Stewart TR, Hacker-Prietz A, Rabizadeh S, Woster PM, Sears CL, Casero RA Jr. Polyamine catabolism contributes to enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-induced colon tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108:15354–15359.
51. Chaturvedi R, Asim M, Romero-Gallo J, Barry DP, Hoge S, de Sablet T, Delgado AG, Wroblewski LE, Piazzuelo MB, Yan F, Israel DA, Casero RA Jr, Correa P, Gobert AP, Polk DB, Peek RM Jr, Wilson KT. Sperm oxidase mediates the gastric cancer risk associated with *Helicobacter pylori* CagA. *Gastroenterology* 2011; 141:1696–1708.
52. Huycke MM, Moore D, Joyce W, Wise P, Shepard L, Kotake Y, Gilmore MS. Extracellular superoxide production by *Enterococcus faecalis* requires demethylmenaquinone and is attenuated by functional terminal quinol oxidases. *Mol Microbiol* 2001; 42:729–740.
53. Sears CL. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a rogue among symbiotes. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22:349–369.
54. Wu S, Morin PJ, Maouyo D, Sears CL. *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces c-Myc expression and cellular proliferation. *Gastroenterology* 2003; 124:392–400.
55. Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, Rabizadeh S, Wu X, Yen HR, Huso DL, Brancati FL, Wick E, McAllister F, Housseau F, Pardoll DM, Sears CL. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med* 2009; 15:1016–1022.
56. Tosolini M, Kirilovsky A, Mlecnik B, Fridriksen T, Mauger S, Bindea G, Berger A, Bruneval P, Fridman WH, Pagès F, Galon J. Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, th2, treg, th17) in patients with colorectal cancer. *Cancer Res* 2011; 71(4):1263–1271.
57. 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 adhesion. *Cell Host Microbe* 2013; 14:195–206.
58. Plottel CS, Blaser MJ. Microbiome and malignancy. *Cell Host Microbe* 2011; 10:324–335.
59. Doisneau-Sixou SF, Sergio CM, Carroll JS, Hui R, Musgrove EA, Sutherland RL. Estrogen and antiestrogen regulation of cell cycle progression in breast cancer cells. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10:179–186.
60. Fernández MF, Reina-Pérez I, Astorga JM, Rodríguez-Carrillo A, Plaza-Díaz J, Fontana L. Breast Cancer and Its Relationship with the Microbiota. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15(8) pii: E1747. doi: 10.3390/ijerph15081747.

61. Sobhani I, Bergsten E, Couffin S, Amiot A, Nebbad B, Barau C, de'Angelis N, Rabot S, Canoui-Poitrine F, Mestivier D, Pédrón T, Khazaie K, Sansonetti PJ. Colorectal cancer-associated microbiota contributes to oncogenic epigenetic signatures. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116 (48):24285-24295.
62. Wong SH, Zhao L, Zhang X, Nakatsu G, Han J, Xu W, Xiao X, Kwong TNY, Tsoi H, Wu WKK, Zeng B, Chan FKL, Sung JY, Wei H, Yu J. Gavage of fecal samples from patients with colorectal cancer promotes intestinal carcinogenesis in germ-free and conventional mice. *Gastroenterology* 2017; 153: 1621-1633.
63. Purcell RV, Visnovska M, Biggs PJ, Schmeier S, Frizelle FA. Distinct gut microbiome patterns associate with consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 11590. doi: 10.1038/s41598-017-11237-6.
64. Massari F. The human microbiota and prostate cancer: friend or foe?. *Cancers (Basel)* 2019; 11(4). pii: E459. doi: 10.3390/cancers11040459.
65. Hayes VM, Ren S and Collins CC. Metagenomic and metatranscriptomic analysis of human prostate microbiota from patients with prostate cancer *BMC Genomics* 2019; 20(1):146. doi: 10.1186/s12864-019-5457-z.
66. Simons BW, Durham NM, Bruno TC, Grosso JF, Schaeffer AJ, Ross AE, Hurley PJ, Berman DM, Drake CG, Thumbikat P, Schaeffer EM. A human prostatic bacterial isolate alters the prostatic microenvironment and accelerates prostate cancer progression. *J Pathol* 2015; 235 (3):478-489. doi: 10.1002/path.4472.
67. Davidsson S, Molling P, Rider JR, Unemo M, Karlsson MG, Carlsson J, Andersson SO, Elgh F, Soderquis B, Andren O. Frequency and typing of *Propionibacterium acnes* in prostate tissue obtained from men with and without prostate cancer. *Infect Agent Cancer* 2016; 11:26. doi: 10.1186/s13027-016-0074-9
68. Yu H, Meng H, Zhou F, Ni X, Shen S, Undurti N.D. Urinary microbiota in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Arch Med Sci* 2015; 11(2):385-394.
69. Buerfent BC, Gondorf F, Wohlleber D, Schumak B, Hoerauf A, Hübner MP. *Escherichia coli*-induced immune paralysis is not exacerbated during chronic filarial infection. *Immunology* 2015; 145:150-160. doi: 10.1111/imm.12435.
70. Souto R, Silva-Boghossian CM, Colombo AP. Prevalence of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. in subgingival biofilm and saliva of subjects with chronic periodontal infection. *Braz J Microbiol* 2014; 45:495-501. doi:10.1590/s1517-83822014000200017.
71. Churchward CP, Alany RG, Kirk RS, Walker A J, Snyder LAS. Prevention of ophthalmia neonatorum caused by *Neisseria gonorrhoeae* using a fatty acid-based formulation. *MBio* 2017; 8 e534-e517. doi: 10.1128/mBio.00534-17.
72. Koroleva EA, Kobets NV, Zayakin ES, Luyksaar SI, Shabalina LA, Ziganirova NA. Small molecule inhibitor of type three secretion suppresses acute and chronic *Chlamydia trachomatis* infection in a novel urogenital Chlamydia model. *Biomed Res Int* 2015; 484853. doi:10.1155/2015/484853.
73. Lee JJ, Moon HS, Lee TY, Hwang HS, Ahn MH, Ryu JS. PCR for diagnosis of male *Trichomonas vaginalis* infection with chronic prostatitis and urethritis. *Korean J Parasitol* 2012; 50:157-159. doi: 10.3347/kjp.2012.50.2.157.
74. Ma X, Chi C, Fan L, Dong B, Shao X, Xie S, Li M, and Xue W. The microbiome of prostate fluid is associated with prostate cancer. *Front Microbiol* 2019; 10:1664. doi: 10.3389/fmicb.2019.01664.
75. Kline KA, Lewis AL. Gram-positive uropathogens, polymicrobial urinary tract infection, and the emerging microbiota of the urinary tract. *Microbiol Spectr* 2016; 4(2). doi: 10.1128/microbiolspec.
76. Williams GD. Two cases of urinary tract infection caused by *Propionimicrobium lymphophilum*. *J Clin Microbiol* 2015; 53:3077-3080. doi: 10.1128/JCM.00438-15.
77. Shrestha E, White JR, Yu SH, Kulac I, Ertunc O, De Marzo AM, Yegnasubramanian S, Mangold LA, Partin AW, Sfanos KS. Profiling the urinary microbiome in men with positive versus negative biopsies. *J Urol* 2018; 199(1):161-171.

78. Perrone MG, Luisi O, De Grassi A, Ferorelli S, Cormio G, Scilimati A. Translational theragnostic of ovarian cancer: where do we stand? *Curr Med Chem* 2019; 16 Aug. doi: 10.2174/0929867326666190816232330.
79. Rosa MI, Silva GD, de Azedo Simoes PW, Souza MV, Panatto AP, Simon CS, Madeira K, Medeiros LR. The prevalence of human papillomavirus in ovarian cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23:437–441.
80. Saġarika Banerjee, Tian Tian, Zhi Wei, Natalie Shih, Michael D. Feldman, James C. Alwine, George Coukos, Erle S. Robertson. The ovarian cancer oncobiome. *Oncotarget* 2017; May 30; 8(22): 36225–36245. Published online 2017 Mar 30. doi: 10.18632/oncotarget.16717.
81. Karpiński TM. Role of oral microbiota in cancer development. *Microorganisms* 2019; 7(1). pii: E20. doi: 10.3390/microorganisms7010020.
82. Perera M, Al-Hebshi NN, Speicher DJ. Emerging role of bacteria in oral carcinogenesis: a review with special reference to perio-pathogenic bacteria. *J Oral Microbiol* 2016; 8:32762. doi: 10.3402/jom.v8.32762. eCollection 2016.
83. Huang GZ, Wu QQ, Zheng ZN, Shao TR, Lv XZ. Identification of Candidate biomarkers and analysis of prognostic values in oral squamous cell carcinoma. *Front Oncol* 2019; 9:1054. doi: 10.3389/fonc.2019.01054. eCollection 2019.
84. Hayes RB, Ahn J, Fan X, Peters BA, Ma Y, Yang L, Agalliu I, Burk RD, Ganly I, Purdue MP, Freedman ND, Gapstur SM, and Pei Z. Association of oral microbiome with risk for incident head and neck squamous cell cancer *JAMA ONCOL* 2018; 4(3):358–365. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4777.
85. Beck JM, Young VB and Huffnagle GB. The microbiome of the lung. *Transl Res* 2012; 160:258–266.
86. Ahn J, Chen CY and Hayes RB. Oral microbiome and oral and gastrointestinal cancer risk. *Cancer Causes Control* 2012; 23:399–404.
87. Koren O, Spor A, Felin J, Fak F, Stombaugh J, Tremaroli V, Behre JC, Knight R, Fagerberg B, Ley RE, and Bäckhed F. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 (Suppl):4592–4598.
88. Macgregor ID. Effects of smoking on oral ecology. A review of the literature. *Clin Prev Dent* 1989; 11:3–7.
89. Wu J, Peters BA, Dominianni C, Zhang Y, Pei Z, Yang L, Ma Y, Purdue MP, Jacobs EJ, Gapstur SM, Li H, Alekseyenko AV, Hayes RB, Ahn J. Cigarette smoking and the oral microbiome in a large study of American adults. *ISME J* 2016; 10(10):2435-46. doi: 10.1038/ismej.2016.37. Epub 2016 Mar 25.
90. Leemans CR, Braakhuis BJ and Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(1):9-22.
91. Maġer D, Haffajee A, Devlin P, Norris C, Posner M, Goodson J. The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: A descriptive, nonrandomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. *J Transl Med* 2005; 3: 27. doi: 10.1186/1479-5876-3-27.
92. Nagy KN, Sonkodi I, Szöke I, Nagy E., Newman HN. The microflora associated with human oral carcinomas. *Oral Oncol* 1998; 34:304–308. doi: 10.1016/S1368-8375(98)80012-2.
93. Atanasova KR, Yilmaz O. Looking in the *Porphyromonas gingivalis* cabinet of curiosities: The microbium, the host and cancer association. *Mol Oral Microbiol* 2014; 29: 55–66.
94. Galvão-Moreira LV, da Cruz MC. Oral microbiome, periodontitis and risk of head and neck cancer. *Oral Oncol* 2016; 53: 17–19.
95. Lee WH, Chen HM, Yang SF, Liang C, Peng CY, Lin FM, Tsai LL, Wu BC, Hsin CH, Chuang CY, Hsin CH, Chuang CY, Yang T, Yang TL, Shinn-Ying Ho SY, Chen WL, Ueng KC, Huang HD, Huang CN, Jong YJ. Bacterial alterations in salivary microbiota and their association in oral cancer. *Sci. Rep* 2017; 7 (1): 16540. doi: 10.1038/s41598-017-16418-x.
96. Szkaradkiewicz AK, Karpiński TM. Microbiology of chronic periodontitis. *J Biol Earth Sci* 2013; 3: M14–M20.
97. Gholizadeh P, Eslami H, Yousefi M, Asgharzadeh M, Aghazadeh M, Kafil HS. Role of oral microbiome on oral cancers, a review.

- Biomed. Pharmacother 2016; 84: 552–558. doi: 10.1016/j.biopha.2016.09.082.
98. **Yilmaz Ö, Jungas T, Verbeke P, Ojcius DM.** Activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway contributes to survival of primary epithelial cells infected with the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun* 2004; 72: 3743–3751. doi: 10.1128/IAI.72.7.3743-3751.2004.
  99. **Mao S, Park Y, Hasegawa Y, Tribble GD, James CE, Handfield M, Stavropoulos MF, Yilmaz Ö, Lamont RJ.** Intrinsic apoptotic pathways of gingival epithelial cells modulated by *Porphyromonas gingivalis*. *Cell Microbiol* 2007; 9: 1997–2007. doi: 10.1111/j.1462-5822.2007.00931.x.
  100. **Yao L, Jermanus C, Barbetta B, Choi C, Verbeke P, Ojcius D, Yilmaz Ö.** *Porphyromonas gingivalis* infection sequesters proapoptotic Bad through Akt in primary gingival epithelial cells. *Mol Oral Microbiol* 2010; 25:89–101.
  101. **Inaba H, Sugita H, Kuboniwa M, Iwai S, Hamada M, Noda T, Morisaki I, Lamont RJ, Amano A.** *Porphyromonas gingivalis* promotes invasion of oral squamous cell carcinoma through induction of proMMP9 and its activation. *Cell Microbiol* 2014; 16: 131–145.
  102. **Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, Thuwajit C, Hermoso MA.** Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J Immunol Res* 2014; 149185. doi: 10.1155/2014/149185.
  103. **Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB.** Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal* 2014; 20: 1126–1167. doi: 10.1089/ars.2012.5149.
  104. **Attene-Ramos MS, Wagner ED, Plewa MJ, Gaskins HR.** Evidence that hydrogen sulfide is a genotoxic agent. *Mol Cancer Res* 2006; 4: 9–14. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-05-0126.
  105. **Pavlova SI, Jin L, Gasparovich SR, Tao L.** Multiple alcohol dehydrogenases but no functional acetaldehyde dehydrogenase causing excessive acetaldehyde production from ethanol by oral streptococci. *Microbiology* 2013; 159: Pt 7 1437–1446.
  106. **Marttila E, Bowyer P, Sanglard D, Uttamo J, Kaihovaara P, Salaspuro M, Richardson M, Rautemaa R.** Fermentative 2-carbon metabolism produces carcinogenic levels of acetaldehyde in *Candida albicans*. *Mol Oral Microbiol* 2013; 28: 281–291.
  107. **Bai Y, Shen W, Zhu M, Zhang L, Wei Y, Tang H, Zhao J.** Combined detection of estrogen and tumor markers is an important reference factor in the diagnosis and prognosis of lung cancer. *J Cell Biochem* 2019; 120: 105–114.
  108. **Yang Q, Zhang P, Wu R, Lu K, Zhou H.** Identifying the best marker combination in CEA, CA125, CY211, NSE, and SCC for lung cancer screening by combining ROC curve and logistic regression analyses: is it feasible? *Dis Markers* 2018; 2082840. doi: 10.1155/2018/2082840.
  109. **Chen R, Ding Z, Zhu L, Lu S, Yu Y.** Correlation of clinicopathologic features and lung squamous cell carcinoma subtypes according to the 2015 WHO classification. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 2308–2314.
  110. **Fang Liu, Jingjing Li, Yubin Guan, Yanfeng Lou, Huiying Chen, Mingyu Xu, Dequan Deng, Jun Chen, Beibei Ni, Lan Zhao, Hongwei Li, Hong Sang, Xiangsheng Cai.** Dysbiosis of the gut microbiome is associated with tumor biomarkers in lung cancer. *Int J Biol Sci* 2019; 15 (11): 2381–2392.
  111. **O’Keefe SJ.** Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13:691–706.
  112. **Liu F, Li J, Guan Y, Lou Y, Chen H, Xu M, Deng D, Chen J, Ni B, Zhao L, Li H, Sang H, Cai X.** Dysbiosis of the gut microbiome is associated with tumor biomarkers in lung cancer. *Int J Biol Sci* 2019; 15: (11) 2381–2392.
  113. **He Y, Wen Q, Yao F, Xu D, Huang Y, Wang J.** Gut-lung axis: The microbial contributions and clinical implications. *Crit Rev Microbiol* 2017; 43: 81–95.
  114. **McCoy AN, Araujo-Perez F, Azcarate-Peril A, Yeh JJ, Sandler RS, Keku TO.** Fusobacterium is associated with colorectal adenomas. *PLoS One* 2013; 8:e53653. doi: 10.1371/journal.pone.0053653.
  115. **Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, Rusakiewicz S, Routy B, Roberti MP, Duong CP, Poirier-Colame V, Roux A, Becharaf S, Formenti S, Golden E, Cording S, Eberl G, Schlitzer A,**

- Ginhoux F, Mani S, Yamazaki T, Jacquelot N, Enot DP, Bérard M, Nigou J, Opolon P, Eggermont A, Woerther PL, Chachaty E, Chaput N, Robert C, Mateus C, Kroemer G, Raoult D, Boneca IG, Carbonnel F, Chamaillard M, Zitvogel L. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015; 350: 1079–1084. doi: 10.1126/science.aad1329.
116. Kang J, Chung WH, Lim TJ, Nam YD. Complete genome sequence of the *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis* BL3, preventive probiotics for acute colitis and colon cancer. *New Microbes New Infect* 2017; 19: 34–37.
117. Jena PK, Sheng L, Nagar N, Wu C, Barile D, Mills DA, Wan YY. Synbiotics *Bifidobacterium infantis* and milk oligosaccharides are effective in reversing cancer-prone nonalcoholic steatohepatitis using western diet-fed FXR knockout mouse models. *J Nutr Biochem* 2018; 57: 246–54. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.04.007.
118. Larsen JM. The immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology* 2017; 151: 363–374.
119. Masood U, Sharma A, Lowe D, Khan R, Manocha D. Colorectal cancer associated with *Streptococcus anginosus* bacteremia and liver abscesses. *Case Rep Gastroenterol* 2016; 10:769–774.
120. Reese AT, Cho EH, Klitzman B, Nichols SP, Wisniewski NA, Villa MM. Antibiotic-induced changes in the microbiota disrupt redox dynamics in the gut. *Elife* 2018; 7. pii: e35987. doi: 10.7554/eLife.35987.
121. Daniel SG, Ball CL, Besselsen DG, Doetschman T, Hurwitz BL. Functional changes in the gut microbiome contribute to transforming Growth Factor beta-deficient colon cancer. *mSystems* 2017; 2(5). pii: e00065-17. doi: 10.1128/mSystems.00065-17.
122. Zhang WQ, Zhao SK, WenLuo J, Dong XP, Hao YT, Li H, Shan L, Zhou Y, Shi HB, Zhang ZY, Peng CL, Zhao XG. Alterations of fecal bacterial Communities in patients with lung cancer. *Am J Transl Res* 2018; 10: 3171-3185.
123. Fujio-vejar S, Vasquez Y, Morales P, Magne F, Vera-Wolf P, Ugalde JA, Navarrete P, Gotteland M. The gut microbiota of healthy Chilean subjects reveals a high abundance of the *Phylum Verrucomicrobia*. *Front Microbiol* 2017; 8: 122. doi: 10.3389/fmicb.2017.01221.
124. Greathouse KL, White JR, Vargas AJ, Bliskovsky VV, Beck JA, von Muhlinen N, Polley EC, Bowman ED, Khan MA, Robles AI, Cooks T, Ryan BM, Padgett N, Dzutsev AH, Trinchieri G, Pineda MA, Bilke S, Meltzer PS, Hokenstad AN, Stickrod TM, Walther-Antonio MR, Earl JP, Mell JC, Krol JE, Balashov SV, Bhat AS, Ehrlich GD, Valm A, Deming C, Conlan S, Oh J, Segre JA, Harris CC. Interaction between the microbiome and TP53 in human lung cancer. *Genome Biol* 2018; 19: 123. doi: 10.1186/s13059-018-1501-6.
125. Shiels MS, Albanes D, Virtamo J, Engels EA. Increased risk of lung cancer in men with tuberculosis in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2011; 20: 672–678.
126. Robles AI, Harris CC. Clinical outcomes and correlates of TP53 mutations and cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2(3): a001016. doi: 10.1101/cshperspect.a001016.
127. Schwitalla S, Ziegler PK, Horst D, Becker V, Kerle I, Begus-Nahrman Y, Lechel A, Rudolph KL, Langer R, Slotta-Huspenina J, Bader FG, Prazeres da Costa O, Neurath MF, Meining A, Kirchner T, Greten FR. Loss of p53 in enterocytes generates an inflammatory microenvironment enabling invasion and lymph node metastasis of carcinogen-induced colorectal tumors. *Cancer Cell* 2013; 23:93–106. doi: 10.1016/j.ccr.2012.11.014.
128. Adar SD, Huffnagle GB, Curtis JL. The respiratory microbiome: an underappreciated player in the human response to inhaled pollutants? *Ann Epidemiol* 2016; 26: 355–359.
129. Darmawan R, Nakata H, Ohta H. Isolation and evaluation of PAH degrading Bacteria. *J Bioremed Biodeg* 2015; 6:283. doi: 10.4172/2155-6199.1000283.
130. Putze J, Hennequin C, Nougayrède JP, Nii-dome T, Takikawa K, Morimura S. Genetic structure and distribution of the colibactin genomic island among members of the family Enterobacteriaceae. *Infect Immun*

- 2009; 77(11):4696-4703. doi: 10.1128/IAI.00522-09.
131. Guerra L, Guidi R, Frisan T. Do bacterial genotoxins contribute to chronic inflammation, genomic instability and tumor progression? FEBS J 2011; 278: 4577–4588. doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08125.x
  132. Heijink IH, Brandenburg SM, Postma DS, van Oosterhout AJM. Cigarette smoke impairs airway epithelial barrier function and cell–cell contact recovery. Eur Respir J 2012; 39: 419–428. doi: 10.1183/09031936.00193810.
  133. Pauly JL, Paszkiewicz G. Cigarette smoke, bacteria, mold, microbial toxins, and chronic lung inflammation. J Oncol 2011; 819129. doi: 10.1155/2011/819129.
  134. Clarke TB. Early innate immunity to bacterial infection in the lung is regulated systemically by the commensal microbiota via nod-like receptor ligands. Infect Immun 2014; 82(11):4596–4606.
  135. Atarashi K, Tanoue T, Ando M, Kamada N, Nagano Y, Narushima S, Suda W, Imaoka A, Setoyama H, Nagamori T, Ishikawa E, Shima T, Hara T, Kado S, Jinnohara T, Ohno H, Kondo T, Toyooka K, Watanabe E, Yokoyama S, Tokoro S, Mori H, Noguchi Y, Morita HI, Ivanov II, Sugiyama T, Nuñez G, Camp JG, Hattori M, Umesaki Y, Honda K. Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells. Cell 2015; 163(2): 367–380. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.058.
  136. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, Fukuda S, Saito T, Narushima S, Hase K, Kim S, Fritz JV, Wilmes P, Ueha S, Matsushima K, Ohno H, Olle B, Sakaguchi S, Taniguchi T, Morita H, Hattori M, Honda K. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. Nature 2013; 500 (7461): 232–236.
  137. Bingula R, Filaire M, Radosevic-Robin N, Bey M4, Berthon JY, Bernalier-Donadille A, Vasson MP, Filaire E. Desired turbulence? Gut–lung axis, immunity, and lung cancer. J Oncol 2017; 5035371. doi: 10.1155/2017/5035371.
  138. Liu HX, Tao LL, Zhang J, Zhu YG, Zheng Y, Liu D, Zhou M, Ke H, Shi MM, Qu JM. Difference of lower airway microbiome in bilateral protected specimen brush between lung cancer patients with unilateral lobar masses and control subjects. Int J Cancer 2018; 142 (4): 769–778. doi: 10.1002/ijc.31098.
  139. Yan X, Yang M, Liu J, Gao R, Hu J, Li J, Zhang L, Shi Y, Guo H, Cheng J, Razi M, Pang S, Yu X, and Hu S. Discovery and validation of potential bacterial biomarkers for lung cancer. Am J Cancer Res 2015; 5(10): 3111–3122.
  140. Hosgood HD, Sapkota AR, Rothman N, Rohan T, Hu W, Xu J, Vermeulen R, He X, White JR, Wu G, Wei F, Mongodin EF, Lan Q. The potential role of lung microbiota in lung cancer attributed to household coal burning exposures. Environ Mol Mutagen 2014; 55(8) 643–651.
  141. Lee SH, Sung JY, Yong D, Chun J, Kim SY, Song JH, Chung KS, Kim EY, Jung JY, Kang YA, Kim YS, Kim SK, Chang J, Park MS. Characterization of microbiome in bronchoalveolar lavage fluid of patients with lung cancer comparing with benign mass like lesions. Lung Cancer 2016; 102: 89–95. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.10.016.
  142. Liu HX, Tao LL, Zhang J, Zhu YG, Zheng Y, Liu D, Zhou M, Ke H, Shi MM, Qu JM. Difference of lower airway microbiome in bilateral protected specimen brush between lung cancer patients with unilateral lobar masses and control subjects. Int J Cancer 2018; 142 (4): 769–778. doi:10.1002/ijc.31098.
  143. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2016; 66(1): 7–30.
  144. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature 2012; 490(7418): 61–70. doi: 10.1038/nature11412.
  145. Fuhrman BJ, Feigelson HS, Flores R, Gail MH, Xu X, Ravel J, Goedert JJ. Associations of the fecal microbiome with urinary estrogens and estrogen metabolites in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99 (12): 4632–4640. doi: 10.1210/jc.2014-222.
  146. Chan AA, Bashir M, Rivas MN, Duvall K, Sieling PA, Pieber TR, Vaishampayan PA, Love SM, Lee DJ. Characterization of the microbiome of nipple aspirate fluid of breast cancer survivors. Sci Rep 2016; 6: 28061. doi: 10.1038/srep28061.

147. Thompson KJ, Ingle JN, Tang X, Chia N, Jeraldo PR, Walther-Antonio MR, Kandimalla KK, Johnson S, Yao JZ, Harrington SC, Suman VJ, Wang L, Weinshilboum RL, Boughey JC, Kocher JP, Nelson H, Goetz MP, Kalari KR. A comprehensive analysis of breast cancer microbiota and host gene expression. *PLoS One* 2017; 12 (11) e0188873. doi: 10.1371/journal.pone.0188873.
148. Urbaniak C, Cummins J, Brackstone M, Macklaim JM, Gloor GB, Baban CK, Scott L, O'Hanlon DM, Burton JP, Francis KP, Tangney M, Reid G. Microbiota of human breast tissue. *Appl Environ Microbiol* 2014; 80(10) 3007–3014.
149. Urbaniak C, Gloor GB, Brackstone M, Scott L, Tangney M, Reid G. The microbiota of breast tissue and its association with breast cancer. *Appl Environ Microbiol* 2016; 82(16): 5039–5048.
150. Flores R, Shi J, Fuhrman B, Xu X, Veensstra TD, Gail MH, Gajer P, Ravel J, Goedert JJ. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *J Transl Med* 2012; 10: 253. doi: 10.1186/1479-5876-10-253.
151. Baumgarten SC, Frasor J. Minireview: Inflammation: an instigator of more aggressive estrogen receptor (ER) positive breast cancers. *Mol Endocrinol* 2012; 26(3): 360–371.
152. Xuan C, Shamonki JM, Chung A, Dinome ML, Chung M, Sieling PA, Lee DJ. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. *PLoS One* 2014; 9(1): e83744 Epub 2014/01/15. doi: 10.1371/journal.pone.0083744.
153. Buc E, Dubois D, Sauvanet P, Raisch J, Delmas J, Darfeuille-Michaud A, Pezet D, Bonnet R. High prevalence of mucosa-associated *E. coli* producing cyclomodulin and genotoxin in colon cancer. *PLoS One* 2013; 8: e56964. doi:10.1371/journal.pone.0056964
154. Cuevas-Ramos G, Petit CR, Marcq I, Boury M, Oswald E, Nougayrède JP. *Escherichia coli* induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:11537–11542. doi:10.1073/pnas.1001261107.
155. Yang J, Tan Q, Fu Q, Zhou Y, Hu Y, Tang S, Zhou Y, Zhang J, Qiu J, Lv Q. Gastrointestinal microbiome and breast cancer: Correlations, mechanisms and potential clinical implications. *Breast Cancer* 2017; 24: 220–228. doi: 10.1007/s12282-016-0734-z.
156. Dabek M, McCrae SI, Stevens VJ, Duncan SH, Louis P. Distribution of beta-glucosidase and beta-glucuronidase activity and of beta-glucuronidase gene *gus* in human colonic bacteria. *FEMS Microbiol Ecol* 2018; 66: 487–495. doi: 10.1111/j.1574-6941.2008.00520.x
157. Goedert JJ, Hua X, Bielecka A, Okayasu I, Milne GL, Jones GS, Fujiwara M., Sinha R, Wan Y, Xu X, Ravel J, Shi J, Palm NW, Feigelson HS. Postmenopausal breast cancer and oestrogen associations with the IgA-coated and IgA-noncoated faecal microbiota. *Br J Cancer* 2018; 18: 471–479. doi: 10.1038/bjc.2017.435.
158. Hieken TJ, Chen J, Hoskin TL, Walther-Antonio M, Johnson S, Ramaker S, Xiao J, Radisky DC, Knutson KL, Kalari KR, Yao JZ, Baddour LM, Chia N, Degnim AC. The Microbiome of aseptically collected human breast tissue in benign and malignant disease. *Sci Rep* 2016; 6: 30751. doi: 10.1038/srep30751.
159. Bowers LW, Brenner AJ, Hursting SD, Tekmal RR, deGraffenried LA. Obesity-associated systemic interleukin-6 promotes pre-adipocyte aromatase expression via increased breast cancer cell prostaglandin E2 production. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 149: 49–57. doi: 10.1007/s10549-014-3223-0.
160. De Pedro M, Baeza S, Escudero MT, Diersen-Sotos T, Gómez-Acebo I, Pollán M, Llorca J. Effect of COX-2 inhibitors and other non-steroidal inflammatory drugs on breast cancer risk: A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 149: 525–536. doi: 10.1007/s10549-015-3267-9.
161. Peterson DA, McNulty NP, Guruge JL, Gordon JI. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis. *Cell Host Microbe* 2007; 2: 328–339. doi: 10.1016/j.chom.2007.09.013.

162. Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 821–832. doi: 10.1038/nri3322
163. Ashida H, Ogawa M, Kim M, Mimuro H, Sasakawa C. Bacteria and host interactions in the gut epithelial barrier. *Nat Chem Biol* 2011; 8: 36–45. doi: 10.1038/nchembio.741.
164. Xuan C, Shamonki JM, Chung A, Dinome ML, Chung M, Sieling PA, Lee DJ. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. *PLoS ONE* 2014; 9: (1):e83744. doi: 10.1371/journal.pone.0083744.
165. Carrega P, Bonaccorsi I, Di Carlo E, Morandi B, Paul P, Rizzello V, Cipollone G, Navarra G, Mingari MC, Moretta L, Ferlazzo G. CD56 (bright) perforin (low) non-cytotoxic human NK cells are abundant in both healthy and neoplastic solid tissues and recirculate to secondary lymphoid organs via afferent lymph. *J Immunol* 2014; 192: 3805–3815. doi: 10.4049/jimmunol.1301889.
166. Kosaka A, Yan H, Ohashi S, Gotoh Y, Sato A, Tsutsui H, Kaisho T, Toda T, Tsuji NM. *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC triggers IFN- $\gamma$  production from NK and T cells via IL-12 and IL-18. *Int Immunopharmacol* 2012; 14 (4): 729-33. doi: 10.1016/j.intimp.2012.10.007.
167. To SQ, Knower KC, Cheung V, Knower KC, Cheung V, Simpson ER, Clyne CD. Transcriptional control of local estrogen formation by aromatase in the breast. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 145:179–186.
168. Flores R, Shi J, Gail MH, Gajer P, Ravel J, Goedert JJ. Association of fecal microbial diversity and taxonomy with selected enzymatic functions. *PLoS ONE* 2012; 7:e39745. doi: 10.1371/journal.pone.0039745.