



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



EDITORIAL

***Fusobacterium nucleatum* en el carcinoma colorrectal: ¿asociación o causalidad?**

***Fusobacterium nucleatum* in colorectal cancer: Association or causality?**



El carcinoma colorrectal (CCR) es la tercera neoplasia maligna más común en el mundo y representa la segunda causa de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres^{1,2}. Las causas del CCR son complejas y variadas. Se ha estimado que los factores genéticos contribuyen en un 10% a 20% para el desarrollo del CRC^{3,4}, y los factores ambientales pueden tener un papel significativo en la patogénesis del CRC esporádico. Una dieta alta en carne roja y grasa y baja en fibra, el tabaquismo, el consumo intenso de alcohol y la vida sedentaria aumentan el riesgo de CCR⁵. Recientemente la microbiota intestinal ha sido reconocida como un factor determinante para el desarrollo del CRC. Con el advenimiento de las técnicas moleculares para el análisis de la microbiota se ha confirmado que los pacientes con CRC tienen disbiosis intestinal, caracterizada por un incremento en las bacterias asociadas al cáncer como la *Escherichia coli* genotóxica, el *Bacteroides fragilis* enterotoxigénico, el *Fusobacterium nucleatum* y otros agentes⁵⁻⁷. *F. nucleatum* es un anaerobio gramnegativo fusiforme que principalmente coloniza la cavidad oral, en donde se comporta como un simbiote esencial para el microambiente de la cavidad oral⁸. Múltiples estudios en muestras fecales y biopsias, en los cuales se analizó la composición de la microbiota intestinal con técnicas moleculares independientes de cultivo, han mostrado en series de casos de Asia, Europa, Norteamérica y Sudamérica la abundancia de *F. nucleatum* en pacientes con adenomas, carcinomas y en muestras de mucosa colónica adyacente a estas lesiones y también en metástasis ganglionares y hepáticas de CCR^{9,10}.

En este número de la REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO, Cuellar-Gómez et al.¹¹ presentan un estudio en 30 pacientes mexicanos con CCR, en el cual determinaron la presencia de *F. nucleatum* en tejido tumoral, peritumoral y en la mucosa colónica normal, usando qPCR. Los autores demostraron que *F. nucleatum* fue más abundante en el tejido tumoral y peritumoral que en la mucosa colónica normal, independientemente de la localización del CCR, ya sea en el colon

derecho o en el izquierdo. Este es el primer estudio que muestra la asociación de *F. nucleatum* con CCR en pacientes mexicanos.

F. nucleatum rara vez se localiza en un intestino sano y diversos investigadores han propuesto 2 rutas para explicar la traslocación de este microorganismo de la boca al colon^{9,12}. La primera es por vía hematológica, ya que en animales de experimentación se ha demostrado que la inyección intravenosa de la bacteria en una vena periférica puede favorecer la colonización de tumores en modelos murinos de CCR. La otra ruta es la ingestión de la bacteria y su traslocación a través del tubo digestivo hasta el colon, mecanismo que también se ha demostrado en modelos murinos. Además, en un CCR, *F. nucleatum* puede invadir las células cancerosas y llegar a los ganglios y al hígado a través de la circulación portal y linfática.

Por otro lado, los mecanismos por los cuales *F. nucleatum* induce carcinogénesis aún no están bien definidos; sin embargo, existen evidencias de que este microorganismo participa en los mecanismos de inflamación, regulación inmune, producción de genotoxinas y metabolitos nocivos al epitelio intestinal. También se ha sugerido que *F. nucleatum* favorece la resistencia a los agentes quimioterápicos. *F. nucleatum* promueve la expresión de varios genes inflamatorios como el factor nuclear kappa B y citocinas como IL-6, IL-8, IL-10 e IL-18 y factor de necrosis tumoral alfa. Este fenómeno favorece un microambiente proinflamatorio que acelera la progresión del CCR^{9,13}. En el trabajo de Cuellar-Gómez se investigó la posible asociación de *F. nucleatum* con la producción de IL-17, IL-10 e IL-23. Se encontró que los niveles IL-23 fueron menores en el tejido tumoral que en la mucosa colónica normal. Sin embargo, no hubo correlación entre la abundancia de *F. nucleatum* y los niveles de interleucinas en las diferentes muestras de tejido¹¹. Este hallazgo contrasta con los resultados obtenidos en otras investigaciones, lo cual sugiere que aún está por definirse el rol que tiene *F. nucleatum* en la producción de citocinas, inflamación y tumorigénesis.

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2022.01.005>

0375-0906/© 2022 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

De manera interesante se ha investigado la posibilidad de que los niveles de *F. nucleatum* en el tejido tumoral o en muestras fecales se usen como posibles biomarcadores en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del CCR. Diversos estudios han mostrado que la presencia de *F. nucleatum* en muestras fecales es significativamente mayor en pacientes con lesiones premalignas que en sujetos normales, y también es mayor en pacientes con CCR que en pacientes con lesiones premalignas. De la misma manera, los anticuerpos séricos generados por proteínas de *F. nucleatum* han sido propuestos como prueba de detección oportuna de CCR. En un metaanálisis reciente los niveles de *F. nucleatum* se han asociado a una pobre sobrevida de los pacientes con CCR, y la abundancia de *F. nucleatum* parece ser un factor de resistencia a agentes quimioterápicos como el 5-fluorouracilo u oxaliplatino. No obstante, estos estudios requieren de mayor investigación^{9,13}.

En resumen, existen evidencias bastante consistentes de la asociación entre *F. nucleatum* y el CCR, sin embargo aún se requiere de mayor investigación para definir si *F. nucleatum* es un carcinógeno de primera categoría, es decir, que es la causa del CCR. Además, futuros estudios podrán aclarar si *F. nucleatum* o sus productos pueden ser usados como biomarcadores de las diferentes etapas del CCR.

Financiación

El autor no recibió ninguna financiación para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:145–64, <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21601>.
2. Hofseth LJ, Hebert JR, Chanda A, et al. Early-onset colorectal cancer: Initial clues and current views. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17:352–64, <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0253-4>.
3. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and

Finland. *N Engl J Med.* 2020;343:78–85, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200007133430201>.

4. Jaspersion KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology.* 2010;138:2044–58, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.054>.
5. Song M, Chan AT, Sun J. Influence of the gut microbiome, diet, and environment on risk of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2020;158:322–40, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.048>.
6. Janney A, Powrie F, Mann EH. Host-microbiota maladaptation in colorectal cancer. *Nature.* 2020;585:509–17, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2729-3>.
7. Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, et al. Fusobacterium nucleatum infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res.* 2012;22:299–306, <http://dx.doi.org/10.1101/gr.126516.111>.
8. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16:745–59, <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>.
9. Wang S, Liu Y, Li J, et al. Fusobacterium nucleatum acts as a pro-carcinogenic bacterium in colorectal cancer: From association to causality. *Front Cell Dev Biol.* 2021 20;9:710165, <http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2021.710165>.
10. Lee SA, Liu F, Riordan SM, et al. Global investigations of *Fusobacterium nucleatum* in human colorectal cancer. *Front Oncol.* 2019 3;9:566, <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2019.00566>.
11. Cuellar-Gómez H, Ocharán-Hernández ME, Calzada-Mendoza CC, et al. Association of *Fusobacterium nucleatum* infection and colorectal cancer: A Mexican study. *Rev Gastroenterol Mex.* 2021;S2255–534X:00074–78, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmexen.2021.07.001>.
12. Kwong TNY, Wang X, Nakatsu G, et al. Association between bacteremia from specific microbes and subsequent diagnosis of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2018;155:383–90, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.028>.
13. Hashemi Goradel N, Heidarzadeh S, Jahangiri S, et al. Fusobacterium nucleatum and colorectal cancer: A mechanistic overview. *J Cell Physiol.* 2019;234:2337–44, <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.27250>.

M.A. Valdovinos-Díaz*

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

* Autor para correspondencia. Vasco de Quiroga 15, Sección XVI, Tlalpan 14000, Ciudad de México. Teléfono: +55733418.

Correo electrónico: miguelvaldovinos@gmail.com