



Fusobacterium nucleatum: su papel en procesos neoplásicos

Julieta Martínez García* [iD](#), Roberto Jesús Santos Martínez [iD](#),
Norarizbeth Lara Flores [iD](#)

Facultad de medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.

Autor para correspondencia: *julieta.martinez@correo.buap.mx

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.18654625>

Editado por: D.C. Jesús Muñoz Rojas (Instituto de Ciencias, Benemérita universidad Autónoma de Puebla).

Revisado por:

D.C. Jessie Hernández-Canseco (Asociación Poblana de Ciencias Microbiológicas, Puebla, México).

D.C. Yolanda Elizabeth Morales-García (Facultad de Ciencias Biológicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla).

Resumen

Fusobacterium nucleatum es una bacteria anaerobia Gram-negativa que se encuentra en cavidad oral en una relación mutualista con otras bacterias y con el hospedero. Funciona como una estructura de soporte y adhesión para las bacterias que se encuentran a su alrededor y es partícipe en la formación de biopelículas.

También puede fungir como un agente oportunista, originando diversas infecciones como la periodontitis, gingivitis, angina de Ludwig, bacteriemia, abscesos, etc. En los últimos años se le dio mayor importancia por su participación en los procesos neoplásicos, en especial: cáncer colorrectal y cáncer gástrico. Tiene la capacidad de producir un cáncer mediante el aumento de la expresión de ciertos genes, pero también puede favorecer la metástasis mediante alteraciones de los procesos inflamatorios. Al estar estrechamente relacionado con el microbioma, las disbiosis pueden dar paso a que *F. nucleatum* comience con su patogenicidad.

Recientemente se propuso el uso de esta bacteria como biomarcador para algunos cánceres donde puede estar involucrada, un ejemplo es cuando se aísla este agente en pacientes con cáncer gástrico, se describe una disminución de la población de *Helicobacter pylori* y un aumento en la población de *Fusobacterium nucleatum*, esto ha ofrecido un avance en el uso de microorganismos para el diagnóstico de ciertos cánceres.

Palabras clave: Biomarcador; cáncer; *Fusobacterium*; microbioma; oncogénesis.

Abstract

Fusobacterium nucleatum is a Gram-negative anaerobic bacteria found in the oral cavity in a mutualistic relationship with other bacteria and the host. It functions as a support and adhesion structure for the bacteria that are around it and participates in the formation of biofilms.

It can also act as an opportunistic agent, causing various infections such as periodontitis, gingivitis, Ludwig's angina, bacteremia, abscesses, etc. In recent years, it has been given greater importance due to its participation in neoplastic processes, especially colorectal cancer, and gastric cancer. It has the capacity to produce cancer by increasing the expression of certain genes, but it can also promote metastasis through alterations in inflammatory processes. Being closely related to the microbiome, dysbiosis can give way to *F. nucleatum* beginning its pathogenesis.

Recently, the use of this bacterium as a biomarker for some cancers where it may be involved was proposed. An example is when this agent is isolated in patients with gastric cancer, a decrease in the population of *Helicobacter pylori* and an increase in the population of *Fusobacterium nucleatum* is described. This has offered an advance in the use of microorganisms for the diagnosis of certain cancers.

Keywords: Biomarker; cancer; *Fusobacterium*; microbiome; oncogenesis.

Introducción

El cáncer, como bien describe la Organización Mundial de la Salud (OMS), se considera un término genérico asociado a múltiples condiciones que afectan cualquier parte del organismo derivada de una neoplasia o "tumor" maligno que

logra su multiplicación rápida y así su invasión a localizaciones anómalas, lo que comúnmente se le denomina metástasis. Según datos estadísticos proporcionados por la misma organización, se estima que es de las principales muertes de la humanidad, con poco más de 10 millones de muertes anuales; cabe señalar que durante la pandemia de COVID-19 de 2020 a 2022 perdió dicho lugar, pues las muertes por SARS-CoV2 alcanzaron los 15 millones de decesos por año, recuperando su lugar hasta 2023 donde COVID-19 se colocó como la tercera causa de muerte al año [1, 2].

Sigue siendo la OMS quien expone que los cánceres más comunes son los de mama, pulmón, colon, recto y próstata; de los cuales se han tenido increíbles avances anatomopatológicos en cuanto a su génesis y su metástasis, destacando en algunos de estos la participación del microbioma [1]. Tal es el caso del cáncer gástrico y el cáncer colorrectal, donde una disbiosis del microbioma puede llevar a la aparición de dichos cánceres e incluso a su diseminación. Una de las especies del microbioma gastrointestinal que más se ha abordado es *Helicobacter pylori*, pues su presencia es predisponente del cáncer gástrico, aunque no es la única enfermedad que puede llegar a causar; su disbiosis con el hospedero puede provocar la proliferación de *Fusobacterium nucleatum*, agente que puede participar en la oncogénesis y metástasis. Esta bacteria gramnegativa es anaerobia y se encuentra en cavidad oral en una relación mutualista con otras bacterias y con el hospedero, además funciona como una estructura de soporte y adhesión para las bacterias que se encuentran a su alrededor y es partícipe en la formación de biopelículas [3-6].

El interés por parte de los investigadores acerca de la relación entre el microbioma y los procesos oncológicos comenzó a acentuarse desde la década pasada, donde se obtuvo que los microorganismos presentes en aquellos órganos con neoplasias pueden contribuir a la iniciación y al avance de los cánceres mediante mutaciones del ADN, activando vías cancerígenas, promoviendo la inflamación crónica, la activación del sistema del complemento y favoreciendo la metástasis. De los primeros resultados de microorganismos oncogénicos se obtuvo que causan 2.2 millones de casos por año, los cuales representan 13% de los casos de cáncer a nivel mundial. De estos microorganismos destacan *E. coli* con la colibactina la cual va a ejercer un efecto citotóxico sobre los enterocitos del hospedero, *B. fragilis* con su toxina la cual puede llegar a provocar mutaciones en diversos epitelios, *Salmonella* con la presencia de AvrA y *F. nucleatum* con la presencia de FadA las cuales pueden amplificar la tumorogénesis a través de la señalización de E-cadherina/Wnt/ β -catenina. Un ejemplo del avance en materia del papel de los microorganismos en

el cáncer es que se ha reportado que en estudios realizados en humanos la *E. coli pks+* es más prevalente en pacientes con cáncer colorrectal en comparación con los sanos. Estas *E. coli* genotóxicas poseen un operón híbrido de 50 kb de policétido-péptido sintasa no ribosomal (*pks*, también conocido como *clb*) el cual se ha reportado como el responsable de la producción de la colibactina [4-6].

En cuanto a *F. nucleatum* se le ha asociado con la aparición y metástasis de cánceres cuyo mecanismo está directamente relacionado con genes proinflamatorios, el sistema inmune del paciente y el estado general del microbiota. El objetivo del presente es exponer los diversos mecanismos de *F. nucleatum* involucrados en la oncología de ciertos cánceres tales como el cáncer colorrectal, gástrico, pancreático, oral y de mama, además de evidenciar la importancia que tiene continuar con la búsqueda de nuevos biomarcadores que apoyen a un diagnóstico oportuno de los cánceres [7-13].

Materiales y Métodos

Es un estudio descriptivo, transversal, prolectivo. Se usaron motores de búsqueda como PubMed y SciELO en los que se usaron las palabras clave: "*Fusobacterium nucleatum*", "Cáncer", "Oncogenesis". Se consultaron un total de 27 artículos que fueron publicados entre el 2018 y el 2024 así como 1 libro de referencia y 1 reporte de la OMS.

Resultados y discusión

Fusobacterium nucleatum perteneciente al phylum Fusobacteria, es una bacteria Gram-negativa anaerobia, no formadora de esporas, inmóvil, con forma de varilla cónica (Figura 1). Es sensible a la bilis, metaboliza la treonina a propionato. En medios de agar sangre forma colonias con aspecto de "huevo frito" tras un periodo de incubación de 3 a 5 días. Por lo general es encontrada como parte de la microbiota de la boca y otras mucosas en el ser humano y algunos animales (ratón, macacos, caballos e incluso cocodrilos). Su función en el microbioma recae en la formación de una biopelícula que funge como placa dental, contribuyendo a la salud periodontal; sin embargo, dicha placa también puede ser un cofactor para la colonización de algunas especies de *Streptococcus*, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [7, 12, 14].

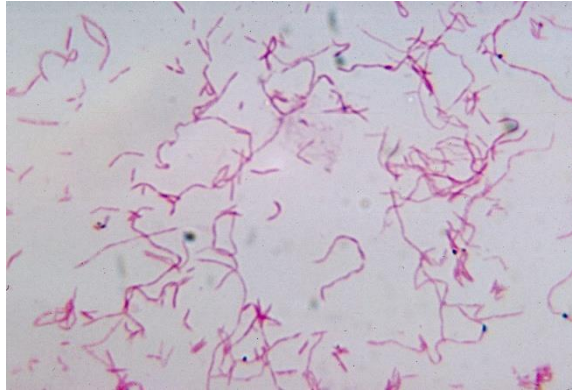


Figura 1. *Fusobacterium nucleatum*.

Epidemiología

Fusobacterium nucleatum es considerado parte de la microbiota humana que de manera habitual se encuentra en la cavidad oral (lugar donde comúnmente se encuentra), el tracto urogenital, el tracto intestinal y el tracto digestivo superior. Se menciona que se encuentra tanto en individuos sanos como enfermos, esencialmente en aquellos con gingivitis y periodontitis. Múltiples estudios han arrojado que *F. nucleatum* es un patógeno oportunista con fuerte patogenicidad que está asociado con varias enfermedades humanas, como periodontitis, angina, abscesos pulmonares, otitis crónica, sinusitis, abscesos periamigdalinos, abscesos cerebrales, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, abscesos ginecológicos, sepsis neonatal, síndrome de Lemierre y endocarditis infecciosa. Sin embargo, lo que más ha llamado la atención de la comunidad médica es la posesión de FadA, la cual juega un papel esencial en la inducción de las respuestas tumorigénicas y la unión e invasión de las células huésped por el organismo [7, 8, 14-17].

La presencia de *F. nucleatum* en varios tipos de cáncer muestra cierta tendencia a aquellos de malos pronósticos, entre los cuales se encuentra el cáncer colorrectal (CCR), gástrico, pancreático y de mama. Se ha generado evidencia suficiente para mencionar que *F. nucleatum* acelera la tumorigénesis e induce resistencia a la quimioterapia lo cual puede dar una explicación de por qué *F. nucleatum* se relaciona con un mal pronóstico [18, 19].

No existe un único mecanismo de transmisión definido, porque la microbiota humana no está compuesta por un solo microorganismo, sino una comunidad compleja. Se puede teorizar que, presente en la saliva de personas que padecen gingivitis, mediante besos puede favorecer la colonización en otras personas, aunque no hay estudios suficientes para afirmarlo. Por otro lado, la disbiosis es la forma más estudiada para explicar la presencia de esta bacteria en diversos

cánceres; la que mayor profundidad tiene es la regulación que brinda *H. pylori*, pues si está ausente, *F. nucleatum* prolifera. Seguido del uso de antibióticos de amplio espectro y el estado del sistema inmunológico del paciente. Finalmente, hace poco tiempo se realizó un estudio en China, el cual evidenció que la norepinefrina y la molécula bacteriana de detección de quórum (QS) autoinductor-2 se asociaron positivamente con la progresión del CCR relacionado con *F. nucleatum*, por lo que se iniciaron estudios *in vitro* y se obtuvo que la norepinefrina induce la regulación positiva de los genes asociados al QS y promovió la virulencia y proliferación de *F. nucleatum* [3-6, 8, 9, 13, 15, 19-21].

En cuanto a las enfermedades extraorales, todo indica que la diseminación es por vía hematogena o directamente su presencia podría empeorar el cuadro. Un estudio realizado en Chile reveló que la incidencia anual general de bacteriemia por todo el género de *Fusobacterium* fue de 0.55 por 100,000 habitantes. Los casos de *F. nucleatum* tenían una mediana de edad de 53.5 años, mientras que los casos de *F. necrophorum* una de 21 años. El 61% de los casos anuales corresponde a *F. nucleatum* y un 25% a *F. Necrophorum*. Este último se identificó en población más joven sin comorbilidad, sin mortalidad asociada, en tanto *F. nucleatum* los pacientes eran de mayor edad con comorbilidades como cáncer o en diálisis, con una mortalidad presente [16].

Para la formación de la placa se requiere la expresión de múltiples adhesinas, la más estudiada es la RadD, la cual es conocida por tener la capacidad de fusionarse con la adhesina SpaP de *Streptococcus mutans* causando una doble agregación de biopelículas, que también puede incluir a *Candida albicans*. Independientemente de esto, el principal mecanismo patogénico de esta bacteria es la alteración inmunitaria, esto puede ser un factor que predispone a la aparición de ciertos tumores o incluso diseminación de las células cancerosas de un tejido a otro [7].

La idea de que ciertos microorganismos puedan participar en la aparición o diseminación de los cánceres no es algo nuevo, de hecho, *H. pylori* se podría catalogar como una bacteria pionera en este tema. En cuanto a *F. nucleatum*, diversos estudios han confirmado su relación con el cáncer mediante diversas técnicas moleculares que incluyen la secuenciación de ADN, ARN y qPCRs. *Fusobacterium nucleatum* puede llegar a los tejidos displásicos en el aparato gastrointestinal. En el caso del colon (el cáncer más común al que se relaciona) existen dos propuestas: 1) a través de la circulación (podría aplicar para otros tumores extraintestinales); 2) tras la ingesta, principalmente por saliva con altas concentraciones bacterianas. Cabe señalar que para que el segundo caso cobre

sentido, debe existir una afección previa en el estómago. La principal causa sería el cáncer gástrico ocasionado por *H. pylori*, la cual se abordará más adelante.

Como bien se mencionó, el principal mecanismo que induce la carcinogénesis es la intervención en los procesos inflamatorios, aunado a la regulación inmune. Aunque no esté bien definido, se le puede atribuir también la producción de genotoxinas (toxinas que afectan el material genético) y de metabolitos dañinos para los epitelios. La bacteria en principio expresa muchos genes inflamatorios, como kappa B y citocinas (IL-16, IL-8, IL-10, IL-18 y TNF- α). La patogenia se mencionará puntualmente en el tipo de cáncer en el que participa [3, 7-10, 18, 19].

Infeción oportunista

Fusobacterium nucleatum como patógeno oportunista, puede causar dos tipos de enfermedades: orales y extraorales. Dentro de las orales, la más importante es la periodontitis, un padecimiento crónico multifactorial caracterizado por la destrucción de los tejidos periodontales, ocasionada por un estado inflamatorio. Recordando que *F. nucleatum* genera directamente una mayor expresión de genes inflamatorios y citocinas, se suma el hecho de que el biofilm puede generar una disbiosis en el microbioma. Esta acumulación de bacterias intensifica la respuesta inflamatoria. La mayoría de las bacterias patógenas asociadas al biofilm de *F. nucleatum* están implicadas en un proceso de "cross-feeding" (proceso en el que las bacterias comparten metabolitos) del lactato. Las bacterias patógenas que más destacan son *Streptococcus gordonii*, *Veillonella parvula* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Específicamente *S. gordonii* puede ser factor predisponente para la gingivitis ocasionada por *P. gingivalis*, ya que esta bacteria impacta en la patogenia de *P. gingivalis* a través de la secreción de PABA (ácido para-aminobenzoico) [7, 14, 15, 17, 22].

En cuanto a las patologías extraorales, *F. nucleatum* no es como tal, la etiología principal de éstas, pero bajo diversas condiciones puede llegar a aislarse en apendicitis, abscesos cerebrales, osteomielitis, pericarditis y corioamnionitis. Sin embargo, se hace particular énfasis en la artritis reumatoide (AR), ya que, aunque no interviene directamente en su patogenia, sí puede agravarla debido a que en múltiples pacientes se ha observado un incremento considerable en la población de *F. nucleatum*, esta predisposición está estrictamente relacionada con la expresión de Rab5a-YB-1 observada en algunos pacientes con AR. Del mismo modo, en Bélgica se reportaron casos donde las consecuencias de la invasión del

tracto gastrointestinal por SARS-CoV-2 y su respuesta inflamatoria severa fueron propiciadas por la translocación y la disbiosis causada por *F. nucleatum* [7, 8, 23-25].

- **Cáncer colorrectal**

El cáncer colorrectal (CCR) se posiciona como el segundo cáncer con la tasa de mortalidad más elevada a nivel mundial y ocupa el tercer lugar en incidencia. Se sabe que es una enfermedad multifactorial y está directamente influida por la dieta, los estilos de vida, la predisposición genética y la enfermedad de Crohn, entre otros. *F. nucleatum* está presente en la reconfiguración del microambiente tumoral (TME) lo cual puede contribuir a la tumorigénesis. Esta bacteria está directamente implicada en la diseminación del CCR, promoviendo la expresión del supresor celular de células derivadas mieloides (MDSCs) lo cual promueve la angiogénesis y con ello, la nutrición del tumor en crecimiento. Además, *F. nucleatum* induce la apoptosis y cesa la proliferación de los linfocitos T mediante células Foxp3+ [7-10, 18].

La forma más conocida y estudiada de la proliferación y migración del CCR inicia con la interacción de la bacteria con el TLR4, que instiga la expresión de S100A9, una proteína asociada al patrón molecular relacionado con el daño proteico; los macrófagos M2 se activan mediante de la activación del factor nuclear κ B (NF- κ B). De acuerdo a lo anterior, se sabe que esta bacteria (así como otras Gram-negativas), tiene la capacidad de liberar vesículas de membrana externa (OMVs), estas vesículas de bicapa lipídica y proteica contienen componentes citoplasmáticos y periplásmicos que incrementan la secuencia de NF- κ B, CREB (cAMP Responsive Element Binding Protein, esta regula la expresión génica y se une al DNA), cinasas reguladoras de la señal extracelular y algunas citocinas, estas pueden llegar por vía hematológica al hígado donde existe un reclutamiento importante de MDSCs, linfocitos T-CD8, polarización de macrófagos asociados a los tumores y acumulación de Treg. Este proceso se traduce en un estado de inflamación crónica e inmunosupresión. Además, se añade la expresión de RNA oncogénico (miR21) que estimula la división de las células tumorales (Figura 2) [7-10, 18].

Cuando ocurre una disbiosis y *F. nucleatum* está presente en el colon, se observa una proliferación de otros dos microorganismos, *Aspergillus intestinalis* y *Methanobacterium phylum*, los cuales generan efectos metabólicos nocivos. Es importante mencionar que la disminución de la presencia de *H. pylori* probablemente favorece la diseminación de *F. nucleatum*, aspecto que se abordará en el siguiente apartado.

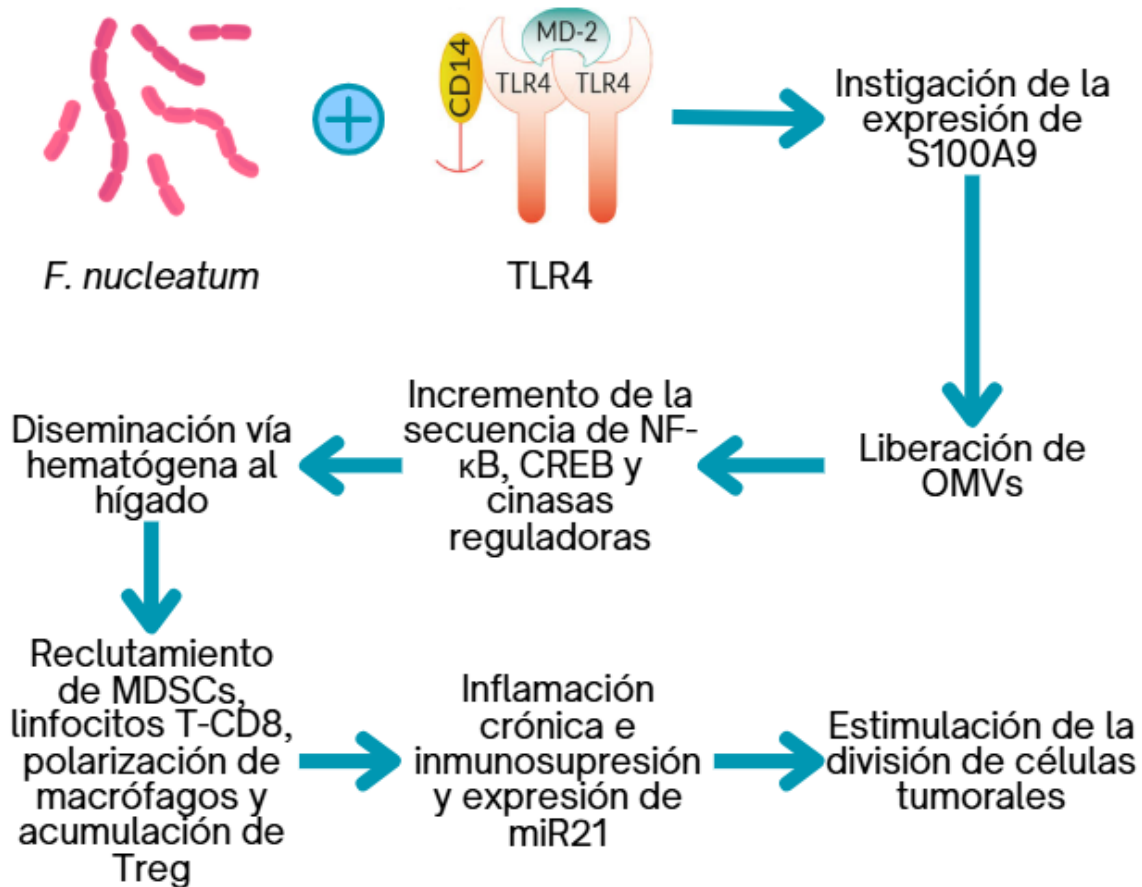


Figura 2. Mecanismo de oncogénesis colorrectal de *F. nucleatum*.

En cuanto a los mecanismos de metástasis, se conocen algunos: 1) la expresión de ICAM1 inducida por la activación de la vía NF- κ B mediante el receptor ALPK, lo que genera adhesión a las células endoteliales y promueve la extravasación y metástasis; 2) las autofagias reguladas por procesos de manejo lisosomal ocasionadas por una modificación al RNA conocida como m6A (el cual puede participar en la invasión hepática y mamaria); 3) la desregulación de la expresión de KRT7-AS/KRT7, que estimula la migración celular; y 4) el incremento del miR21, que también contribuye a una mayor invasión (Tabla 1) [9, 11].

• Cáncer gástrico

El cáncer gástrico (o carcinoma gástrico [CG]) no solo es uno de los tipos de tumores más comunes y mortales en el mundo, sino que también podría estar relacionado con el microbioma y el microambiente. El CG es muy reconocido por ser una enfermedad multifactorial, uno de los factores de riesgo más importantes

es la infección crónica por *H. pylori*. Esta bacteria favorece el desarrollo de lesiones premalignas como la gastritis atrófica o la metaplasia intestinal que eventualmente derivan en cáncer gástrico. La infección por *H. pylori* depende de los factores de virulencia de la bacteria y del hospedero, así como de otros aspectos nutricionales y ambientales; no sólo aumenta el riesgo de úlceras pépticas y sus complicaciones, sino que puede disminuir el pH gástrico y genera un estado inflamatorio predominante en el cuerpo del estómago, lo que puede conducir a las lesiones premalignas mencionadas. Esto es particularmente relevante, pues, aunque el microbioma gástrico no es tan diverso como el de la cavidad oral o el del intestino, es suficiente para tener una función importante en el desarrollo de un cáncer en este órgano [5, 12].

Tabla 1. Mecanismos de metástasis del CRR.

Mecanismos de metástasis del Cáncer Colorrectal

- 1) Adhesión a las células endoteliales y promoción de la extravasación por la expresión de ICAM1.
- 2) Autofagias reguladas por procesos de manejo lisosomal ocasionadas por m6A, lo cual puede derivar en invasión hepática y mamaria.
- 3) Desregulación de la expresión de KRT7-AS/KRT7, la cual estimula la migración celular.
- 4) Incremento de la expresión de miR21.

Cuando se comenzaron a realizar análisis del microambiente de los tumores del tracto gastrointestinal inferior (GI), se demostró una cantidad significativa de *F. nucleatum*. Hace una década se estableció que esta bacteria podría acelerar la proliferación y metástasis del cáncer colorrectal gracias a diversos mecanismos. Con base en esto, se impulsaron investigaciones sobre los mecanismos de acción de esta bacteria, encontrándose que acelera el desarrollo del cáncer mediante el incremento de la proliferación celular mediada por la vía FadA/E-Cadherina/ β -catenina. Esta a su vez, genera una expresión incrementada de chk2, una enzima multifuncional involucrada en el daño al DNA. Posteriormente se reportó que las Fusobacterias son uno de los phyla más abundantes que dominan el microbioma intestinal, pero están reguladas por la presencia de *H. Pylori*. Esto se fundamenta en el hecho de que, en las biopsias de pacientes con ausencia de *H. pylori*, se observa una mayor presencia de otros phyla en comparación con aquellos que tienen el microbioma intacto, es decir, en presencia de *H. pylori*. En estudios recientes se evidenció que diversas lesiones como la gastritis, metaplasia intestinal y cáncer gástrico podrían llegar a alterar el microbioma de estos

pacientes y desencadenar la proliferación de otras bacterias, entre ellas las Fusobacterias que pueden acelerar la metástasis (Figura 3) [4, 7, 10, 19].

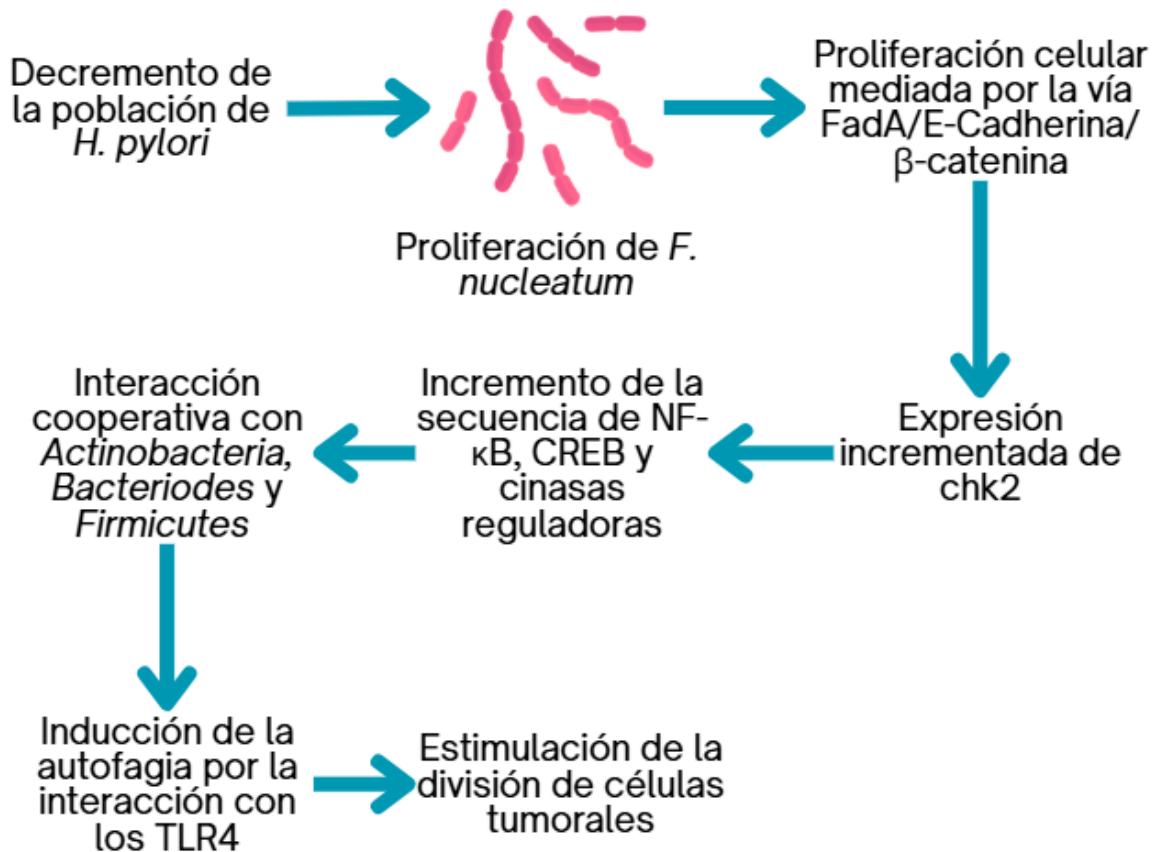


Figura 3. Mecanismo oncogénico gástrico de *F. nucleatum*.

Se realizó un estudio donde se evaluó el microbioma durante diferentes etapas de la progresión de la neoplasia, concluyendo que *Actinobacteria*, *Bacteriodes*, *Firmicutes* y *Fusobacteria* son más abundantes en la neoplasia intraepitelial y cáncer gástrico en comparación con los tejidos histológicos normales. Lo que más destacó fue la significativa proliferación de *F. nucleatum* en el jugo gástrico de pacientes con carcinoma gástrico avanzado. Un estudio realizado en individuos chinos arrojó que junto a *Fusobacterium*, también *Veillonella*, *Leptotrichia*, *Haemophilus* y *Campylobacter* podrían inducir la inflamación mediante los TLR4, con la autofagia teniendo un rol importante. Gracias a la observación de la abundancia de *F. nucleatum* en el CG, se ha planteado su potencial como biomarcador diagnóstico, pues, en combinación con *Clostridium colicanis* ha demostrado tener una sensibilidad del 73% y una especificidad del 100% [4, 9-10].

- **Cáncer oral**

Recientemente se han identificado más de 700 especies bacterianas que conforman el microbioma de la cavidad oral, y de ellos destaca *F. nucleatum* por su prominente rol en la instigación de la aparición y metástasis del cáncer de boca. La manera en que lo hace es mediante la elevación de la expresión de la IL-1 β por vía de la NF- κ B, la cual genera la activación del inflammasoma NLRP3 que propicia la proliferación y malignización celular. Aunado a esto, la participación de las OMVs que promueven la polarización de los macrófagos M1 creando así un microambiente que contribuye a la tumorigénesis en tejidos adyacentes. Por otro lado, la metástasis está dada por la activación de los TLR4 dado por la polarización de los macrófagos M2 (Figura 4) [7-9, 18].

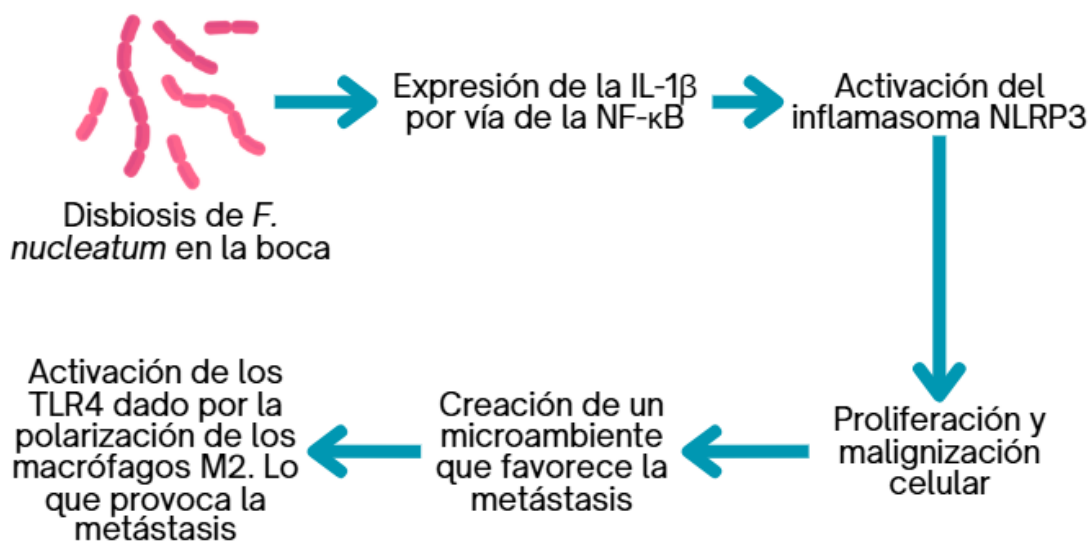


Figura 4. Oncogénesis y metástasis del cáncer oral en presencia de *F. nucleatum*.

- **Cáncer de páncreas**

Si bien no ocupa un lugar dentro de los 10 cánceres con mayor incidencia, sí lo hace en los cánceres con los índices de muertes más elevados. Su relación con *F. nucleatum* se descubrió cuando se observó que los niveles de dicha bacteria estaban elevados en pacientes con cáncer de páncreas. La manera en que interactúa con las células pancreáticas es mediante las adhesinas Fap2 que se combinan con la liberación de las citocinas GM-CSF, CXCL1, IL-8 y MIP-3 α que favorecen la progresión del tumor. La más relevante es GM-CSF que es la

responsable de la aceleración de la proliferación y de la resistencia a la quimioterapia (Figura 5) [10].

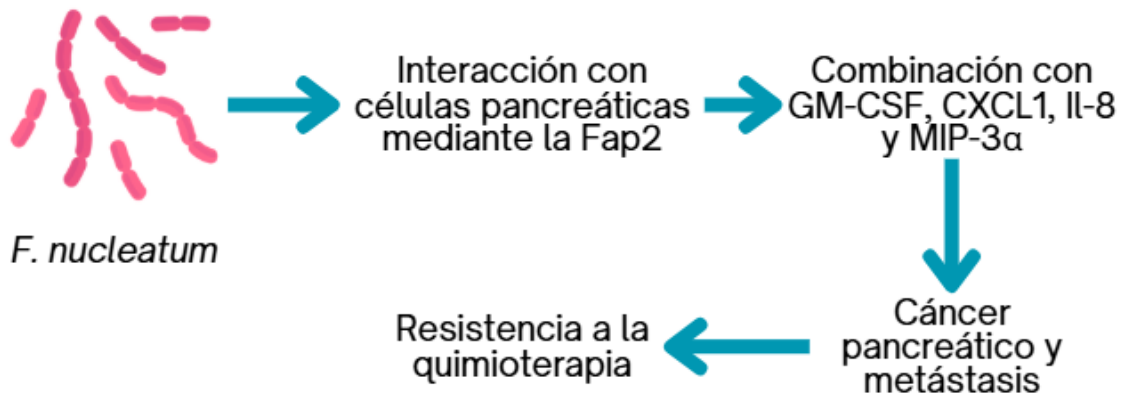


Figura 5. Oncogénesis y metástasis del cáncer pancreático en presencia *F. nucleatum*.

• Cáncer de mama

La presencia de *F. nucleatum* no es un factor determinante para la aparición del cáncer de mama, sin embargo, sí lo es para su metástasis. Para que esto ocurra deben darse dos condiciones (Tabla 2): 1) la proliferación descontrolada de la población de *F. nucleatum* simultáneamente a la presencia de una neoplasia en la mama; 2) la presencia del factor de virulencia FapA, encargado de la proliferación parcial de la bacteria. Esta disbiosis resulta en la supresión de CD4 y CD8 mediante la acción de Fap2, que también causa la muerte de linfocitos. La angiogénesis está favorecida por el aumento en la regulación de MMP9 [10].

Tabla 2. Condiciones para una metástasis de cáncer de mama en presencia de *F. nucleatum*.

Condiciones para una metástasis de cáncer de mama en presencia de *F. nucleatum*

- 1) Proliferación de *F. nucleatum* en presencia de una neoplasia de mama.
- 2) Que *F. nucleatum* posea el factor de virulencia FapA.

- **Cáncer de esófago**

Se considera un cáncer de muy mal pronóstico y se coloca como la causa 7 de muertes por este tipo de padecimientos. Los estudios han revelado que la presencia de *F. nucleatum* está relacionada de alguna forma con el aumento de la tasa de mortalidad y disminución de la supervivencia. Se menciona que la presencia de *F. nucleatum* está asociada con factores predisponentes como el ERGE, obesidad, tabaquismo, alcoholismo y la estenosis esofágica. Su mecanismo es incierto, pero algunas teorías han apuntado directamente a dos posibilidades (Tabla 3): 1) se une a las células del esófago dañadas mediante FadA con su consiguiente activación quimiocinas (CCL20), lo cual provoca un comportamiento tumoral agresivo. 2) al aumentar la expresión de células T CD8+, consecuentemente se debilita la respuesta del sistema inmunológico al cáncer y se reduce la sensibilidad de las células tumorales al cisplatino. Además de ello, la presencia de *F. nucleatum* reduce la probabilidad de éxito de la radioterapia [10, 26].

Tabla 3. Mecanismos posibles de *F. nucleatum* para el cáncer de esófago.

Mecanismos posibles de *F. nucleatum* para el cáncer de esófago

- 1) Unión a las células dañadas del esófago mediante la FadA con activación de la CCL20 con un comportamiento agresivo.
- 2) Aumento de la expresión de las células TCD8+ con debilitamiento del sistema inmune. Hay menos respuesta al tratamiento.

Diagnóstico

Para determinar la presencia de *F. nucleatum* en una infección oportunista es necesario considerar si actúa como agente causal o simplemente como un "cofactor" que favorece la colonización de otros microorganismos. Aunque ya se sabía que *F. nucleatum* podía estar inmiscuida en los procesos oncológicos de algunos cánceres, en un principio se relacionó a esta bacteria como indicador temprano de disbiosis intestinal tanto en enfermedades inflamatorias (EII) como en las no inflamatorias (no EII). Fue un estudio realizado en China que mediante biomarcadores y un análisis metagenómico fecal se obtuvo la aparición oportunista de *F. nucleatum* en dicho metagenoma fecal, el cual reflejó el

establecimiento temprano de un ambiente en condiciones de disbiosis en el intestino, además evidenció que la distribución de biomarcadores de EII y no EII se alteraba significativamente ante la presencia de *F. nucleatum* [7, 20].

En años más recientes, los avances más significativos han recaído en el uso de *F. nucleatum* como biomarcador para el CCR. En primer lugar, se menciona que se busca la presencia de ADN de *F. nucleatum* en el tejido obteniendo que la tasa de detección de *F. nucleatum* fue mayor en CRC en comparación con enfermedad precancerosa benigna del colon (P-BCD). Aproximadamente en el 67% pacientes con CRC, tanto los tejidos anormales como los adyacentes sin alteración fueron positivos para *F. nucleatum*, mientras que el 20% de dicho cáncer, *F. nucleatum* se detectó solo en tejidos anormales, y solamente en el 13%, los tejidos anormales y normales adyacentes fueron negativos [11, 26, 27].

Otro estudio diagnóstico que se ha propiciado es el análisis de los anticuerpos contra *F. nucleatum* mediante ELISA donde los valores de densidad óptica de IgA e IgG de *F. nucleatum* en pacientes con CCR fueron significativamente mayores que en aquellos sanos y se complementa con el hecho que no se encontraron diferencias significativas en los valores de densidad óptica de IgA e IgG de *F. nucleatum* entre los grupos P-BCD y los sanos. Los valores de OD fueron menores en el grupo de pacientes con CCR distal en comparación con los pacientes con CCR proximal [11, 27-29].

Por otro lado, en el cáncer gástrico, *F. nucleatum* puede ser un excelente marcador si se busca en conjunto con *C. colicanis* como se mencionó previamente. En los demás tipos de cáncer no se recomienda su uso como marcador, ya que su colonización no es frecuente [11, 29].

Tratamiento

No se abordará el tratamiento específicamente para cada cáncer, pues la presencia de *F. nucleatum* en los cánceres está más relacionado en la metástasis. Por lo tanto, la eliminación de la bacteria en un paciente con cáncer se enfoca en reducir la probabilidad de diseminación (aunque esto no los exenta por completo). *F. nucleatum* es sensible al metronidazol (el cual puede reducir el tamaño del tumor colorrectal incluso sin diseminación), a la clindamicina y a los β -lactámicos de amplio espectro. Sin embargo, se excluyen las penicilinas y penicilinas resistentes a penicilasas, ya que se ha demostrado que la bacteria es resistente a éstas. En cuanto a las infecciones orales, el tratamiento de la periodontitis bacteriana continúa bajo el empirismo odontológico [7, 10, 30].

Conclusiones

Los mecanismos de *F. nucleatum* respecto al cáncer y su participación en la aparición y metástasis de algunos tipos de ellos, están tan ampliamente descritos que podrían ser un parteaguas en la comprensión de la función de los microorganismos en ciertas neoplasias malignas. Más allá de lo logrado por los descubrimientos acerca de la función de *H. pylori*, el control de la población de *F. nucleatum* podría ser clave en la prevención de la metástasis del cáncer gástrico específicamente, ya que predomina en este tipo de cáncer. Se recomienda enfatizar más en la prevención del cáncer en pacientes inmunodeprimidos y procurar la preservación del microbioma mediante un cuidado y regeneración apropiados. Asimismo, es importante considerar que los antibióticos de amplio espectro pueden interferir en la preservación del microbioma.

Se debe tener presente la posibilidad de que otros microorganismos pertenecientes al microbioma que aún no han sido estudiados a profundidad, puedan tener cierta participación en múltiples tipos de cáncer. Esto puede representar un gran avance en la mejora de la epidemiología de esta mortal condición, aportando diferentes enfoques y métodos para su control.

Conflicto de interés

Los autores declaramos que no tenemos conflicto de intereses con el trabajo presentado.

Agradecimientos

Agradecemos a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, por ser una fuente de autosuperación y permitirnos contribuir con la ciencia.

Referencias

- [1]. Organización Mundial de la Salud. Cáncer [Internet]. Ginebra: OMS; 2022 [citado 10 feb 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/cancer>
- [2]. World Health Organization. Number of COVID-19 deaths reported to WHO [Internet]. Geneva: WHO; 2025 [citado 10 feb 2026]. Disponible en: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths>
- [3]. Hsieh YY, Tung SY, Pan HY, Chang TS, Wei KL, Chen WM, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* colonization is associated with decreased survival of *Helicobacter pylori*-positive gastric cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2021; 27(42): 7311–7323. Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i42.7311>
- [4]. Quaglio AEV, Grillo TG, De Oliveira ECS, Di Stasi LC, Sasaki LY. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2022; 28(30): 4053–4060. Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i30.4053>
- [5]. Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, Rosendahl Huber A, van Hoeck A, Wood HM, Nomburg J, *et al.* Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks+ *E. coli*. *Nature.* 2020; 580(7802): 269–273. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2080-8>
- [6]. Barbosa de Souza J, Campos LA, Brandão S, Accioly MC, Ferro IM. Prevalence and implications of pKs-positive *Escherichia coli* in colorectal cancer. *Life Sci.* 2024; 341: 122462. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122462>
- [7]. Brennan CA, Garrett WS. *Fusobacterium nucleatum* - symbiont, opportunist and oncobacterium. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17(3): 156–166. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0129-6>
- [8]. Akbari E, Epstein JB, Samim F. Unveiling the Hidden Links: Periodontal Disease, *Fusobacterium nucleatum*, and Cancers. *Curr Oncol Rep.* 2024; 26(11): 1388–1397. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11912-024-01591-w>
- [9]. Hong BY, Chhaya A, Robles A, Cervantes J, Tiwari S. The role of *Fusobacterium nucleatum* in the pathogenesis of colon cancer. *J Investig Med.* 2024; 72(8): 819–827. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/10815589241277829>
- [10]. Ye C, Liu X, Liu Z, Pan C, Zhang X, Zhao Z, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* in tumors: from tumorigenesis to tumor metastasis and tumor resistance. *Cancer Biol Ther.* 2024; 25(1): 2306676. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/15384047.2024.2306676>

- [11]. Zhang S, Cai S, Ma Y. Association between *Fusobacterium nucleatum* and colorectal cancer: Progress and future directions. *J Cancer*. 2018; 9(9): 1652–1659. Disponible en: <https://doi.org/10.7150/jca.24048>
- [12]. Sepich-Poore GD, Zitvogel L, Straussman R, Hasty J, Wargo JA, Knight R. The microbiome and human cancer. *Science*. 2021; 371(6536): eabc4552. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.abc4552>
- [13]. Du X, Tang Z, Yan L, Zhang L, Zheng Q, Zeng X, *et al.* Norepinephrine may promote the progression of *Fusobacterium nucleatum* related colorectal cancer via quorum sensing signalling. *Virulence*. 2024; 15(1): 2350904. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/21505594.2024.2350904>
- [14]. Sakanaka A, Kuboniwa M, Shimma S, Alghamdi SA, Mayumi S, Lamont RJ, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* Metabolically Integrates Commensals and Pathogens in Oral Biofilms. *mSystems*. 2022; 7(4): e0017022. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/msystems.00170-22>
- [15]. Groeger S, Zhou Y, Ruf S, Meyle J. Pathogenic Mechanisms of *Fusobacterium nucleatum* on Oral Epithelial Cells. *Front Oral Health*. 2022; 3: 831607. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/froh.2022.831607>
- [16]. Hoffmeister B, Claudio D, Ducasse C, Karen G, Marcela Q, Carlos J, *et al.* Infección pulmonar y torácica por *Fusobacterium nucleatum*. *Andes pediatri*. 2021; 92(1): 93-98. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2452-60532021000100093
- [17]. Chen Y, Huang Z, Tang Z, Huang Y, Huang M, Liu H, *et al.* More Than Just a Periodontal Pathogen - the Research Progress on *Fusobacterium nucleatum*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 815318. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.815318>
- [18]. Datorre JG, de Carvalho AC, Guimarães DP, Reis RM. The Role of *Fusobacterium nucleatum* in Colorectal Carcinogenesis. *Pathobiology*. 2021; 88(2): 127–140. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000512175>
- [19]. Chen WD, Zhang X, Zhang MJ, Zhang YP, Shang ZQ, Xin YW, *et al.* Salivary *Fusobacterium nucleatum* serves as a potential diagnostic biomarker for gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2022; 28(30): 4120–4132. Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i30.4120>

- [20]. Huh JW, Roh TY. Opportunistic detection of *Fusobacterium nucleatum* as a marker for the early gut microbial dysbiosis. BMC Microbiol. 2020; 20(1): 208. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01887-4>
- [21]. Hwang S, Lee N, Cho S, Palsson B, Cho B. Repurposing Modular Polyketide Synthases and Non-ribosomal Peptide Synthetases for Novel Chemical Biosynthesis. Front Mol Biosci. 2020; 7: 87. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00087>
- [22] Alon-Maimon T, Mandelboim O, Bachrach G. *Fusobacterium nucleatum* and cancer. Periodontol 2000. 2022; 89(1): 166–180. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/prd.12426>
- [23]. Hong M, Li Z, Liu H, Zheng S, Zhang F, Zhu J, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* aggravates rheumatoid arthritis through FadA-containing outer membrane vesicles. Cell Host Microbe. 2023; 31(5): 798–810.e7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.03.018>
- [24]. Dessí A, Bosco A, Pintus R, Orrù G, Fanos V. *Fusobacterium nucleatum* and alteration of the oral microbiome: from pregnancy to SARS-CoV-2 infection. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021; 25(13): 4579–4596. Disponible en: https://doi.org/10.26355/eurrev_202107_26251
- [25]. Wolff L, Martiny D, Deyi VYM, Maillart E, Clevenbergh P, Dauby N. COVID-19-Associated *Fusobacterium nucleatum* Bacteremia, Belgium. Emerg Infect Dis. 2021; 27(3): 975–977. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2703.202284>
- [26]. Ohsawa M, Nishi H, Emi M, Yoshikawa T, Hamai Y, Ibuki Y, *et al.* Impact of *Fusobacterium nucleatum* in the treatment of cancer, including radiotherapy and its future potential in esophageal cancer. J Radiat Res. 2024; 65(Suppl 1): i126–i134. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jrr/rrae061>
- [27]. Luo M, Li Q, Gu Q, Zhang C. *Fusobacterium nucleatum*: a novel regulator of antitumor immune checkpoint blockade therapy in colorectal cancer. Am J Cancer Res. 2024; 14(8): 3962–3975. Disponible en: <https://doi.org/10.62347/MYZA2640>
- [28]. Kurt M, Yumuk Z. Diagnostic accuracy of *Fusobacterium nucleatum* IgA and IgG ELISA test in colorectal cancer. Sci Rep. 2021; 11(1): 1608. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81171-1>
- [29]. Yang L, Li A, Wang Y, Zhang Y. Intratumoral microbiota: roles in cancer initiation, development and therapeutic efficacy. Signal Transduct Target Ther. 2023; 8(1): 35. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01304-4>

[30]. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editores. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas: principios y práctica. 9a ed. Madrid: Elsevier; 2020. Disponible en: <https://shop.elsevier.com/books/mandell-douglas-y-bennett-enfermedades-infecciosas-principios-y-practica/bennett/978-84-9113-499-2>