

# **Microbiota en el ser humano: clave de la terapia en cáncer**

**DOI: 10.5281/zenodo.13942142**

Medina-Ortega, M.A.

**"Microbiota en el ser humano: clave de la terapia en cáncer"**

SANUM 2024, 8(4) 102-113

## **Resumen**

Han surgido en el campo de las ciencias médicas informes recientes sobre el microbioma que conduce al cáncer o está asociado. Recientemente se ha estudiado ampliamente la influencia del microbiota del huésped sobre la susceptibilidad al cáncer. Se ha identificado que ciertos residentes del microbioma humano pueden desempeñar un papel, incluidos: Helicobacter pylori, Fusobacterium nucleatum, Escherichia coli, Bacteroides fragilis y Porphyromonas gingivalis. Está claro que tenemos un largo camino por recorrer para comprender todas las complejidades del microbiota y los efectos de las bacterias probióticas para la salud. Los estudios de microbiota en cáncer aún se encuentran en una etapa temprana. Comprender el papel de las comunidades microbianas asociadas al huésped en los sistemas cancerosos requerirá un enfoque multidisciplinario que combine ecología microbiana, inmunología, biología de células cancerosas y biología computacional.

## **AUTOR**

**Marco Antonio Medina Ortega-** Especialista en Cirugía General, Universidad del Cauca. Colombia. Profesor de la cátedra cuidados generales y Gastrointestinales en el paciente pos operatorio.  
<https://orcid.org/0000-0002-5047-5229>

### **Correspondencia:**

 antoniocirugia81@gmail.com

### **Tipo de artículo:**

Artículo de revisión

### **Sección:**

Medicina. Oncología.

**F. recepción:** 14-05-2024

**F. aceptación:** 15-07-2024

**DOI:** [10.5281/zenodo.13942142](https://doi.org/10.5281/zenodo.13942142)

### **Palabras clave:**

Microbiota;  
Cáncer;  
Probióticos;  
Neoplasias de Colon;  
Lactobacillus acidophilus.

# The microbiota in humans is a key to cancer therapy

## Abstract

Recent reports regarding the microbiome leading to or associated with cancer have emerged in the field of medical sciences. The influence of the host microbiota on cancer susceptibility has recently been widely studied. Certain residents of the human microbiome have been identified as potentially playing a role, including: *Helicobacter pylori*, *Fusobacterium nucleatum*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* and *Porphyromonas gingivalis*. It is clear that we have a long way to go to understand all the complexities of the microbiota and the health effects of probiotic bacteria. Microbiota studies in cancer are still in an early stage. Understanding the role of host-associated microbial communities in cancer systems will require a multidisciplinary approach combining microbial ecology, immunology, cancer cell biology, and computational biology.

### Key words:

Microbiota;  
Neoplasms;  
Probiotics;  
Colon Neoplasms;  
*Lactobacillus acidophilus*

## Introducción

La microbiota en el ser humano es el conjunto de bacterias y otros microorganismos que habitan en las superficies de barrera epiteliales del cuerpo (1,2). Sin embargo, las interacciones gen-ambiente subyacen a la susceptibilidad y progresión del cáncer (3,4).

El cuerpo humano está expuesto y afectado por microambientes compuestos por diversos microorganismos durante mucho tiempo, como el microambiente compuesto por el ecosistema entre probióticos y prebióticos a nivel intestinal. Aunque quedan muchos desafíos por ahora (1,5), no se puede subestimar la gran importancia y todo el potencial de la microbiota intestinal para el desarrollo de estrategias individualizadas contra el cáncer, y es necesario explorar un enfoque holístico que incorpore la terapia de modulación microbiana en el cáncer (6).

Lederberg en 2001 acuñó el término "microbioma", que pretendía incluir el genoma colectivo de los microbios residentes asociados con cualquier hábitat en el cuerpo humano, y la definición de microbioma sano y disbiótico se basó en definir las características de estos microbios residentes (3,4).

Recientemente se ha reavivado el interés por los ácidos grasos de cadena corta con la aparición de prebióticos y probióticos destinados a mejorar la salud sistémica y del colon (1,7). Los carbohidratos de la dieta, específicamente los almidones resistentes y la fibra dietética, son sustratos para la fermentación que producen ácidos grasos de cadena corta, principalmente acetato, propionato y butirato, como productos finales (8,9).

El butirato es la principal fuente de energía para los colonocitos. El propionato es absorbido en gran parte por el hígado (8). El acetato ingresa a la circulación periférica para ser metabolizado por los tejidos periféricos (8,10). Todo este conjunto de sustrato de los ácidos grasos de cadena corta participan en la regulación del colon (10).

La tasa y cantidad de producción de ácidos grasos de cadena corta depende de la especie y la cantidad de microorganismos que participen en el colon, la fuente de sustrato y el tiempo de tránsito intestinal (8). La microbiota intacta es capaz de regular el microambiente del tumor mediante la modulación de las células mieloídes infiltrantes del tumor y es necesario explorar un enfoque holístico que incorpore la terapia de modulación microbiana en el cáncer (6,11).

### Puntos de aprendizaje:

1. El sistema inmunológico puede cambiar la microbiota intestinal.

2. La microbiota puede inducir la carcinogénesis mediante varios mecanismos. También afecta la progresión del tumor. Por tanto, la modulación de la microbiota puede ayudar en la prevención y el tratamiento del cáncer.
3. El microbioma intestinal también se ha implicado en otros cánceres gastrointestinales, incluidos el cáncer de hígado y el cáncer de vesícula biliar. Se ha demostrado que los ácidos biliares producidos por los microbios intestinales disminuyen la inmunovigilancia, y el tratamiento con antibióticos en modelos de cáncer de hígado en ratones puede inhibir el crecimiento del tumor hepático.
4. Muchas propiedades hacen que las bacterias sean adecuadas para el tratamiento del cáncer: su forma única de motilidad les permite penetrar fácilmente en los tumores; prosperan en los entornos hipóxicos e inmunodeficientes de los tumores; y pueden agotar el microambiente tumoral de los nutrientes necesarios para la supervivencia de las células cancerosas.

## Métodos

Se ha realizado una revisión bibliográfica a partir de datos y referencias bibliográficas con investigación reproducible. Referenciando un total de 76 referencias de alta calidad. La estrategia de búsqueda fue a partir de las palabras clave- términos MeSH. Se detalla la relación entre inflamación y tumor. Enumeramos las bases de datos y motores de búsqueda que acudimos a la hora de realizar el presente documento: Scielo, NEJM, Elsevier, Pubmed, Redalyc, Wiley, Springer, ScienceDirect, BVS, Nature Reviews, EBSCO, Naxos (bases de datos ofrecidas por la Pontificia Universidad Javeriana de Cali). Para el manejo y organización de la información se utilizó el programa de libre acceso Mendeley.

## Resultados

Reconocer que se ha visto como resultado, la microbiota intestinal participa principalmente en el suministro de energía a partir de sustancias alimentarias no digeridas y, por lo tanto, los componentes de la dieta son un factor importante que decide la composición de la microbiota.

En determinadas situaciones, estos productos metabólicos mediados por la microbiota tienen la

capacidad de influir en la carcinogenicidad y estos efectos van desde la activación y síntesis de carcinógenos hasta la eliminación de carcinógenos.

### ¿La microbiota comensal protege la mucosa?

La carga bacteriana aproximada en el intestino humano ( $2 \times 10^{11}$  células bacterianas por gramo de heces) y el número de especies (~100) se describieron inicialmente mediante técnicas basadas en cultivos, con *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridium* y *Ruminococcus*, como los géneros predominantes (12,13).

El microbiota está compuesta por bacterias comensales y otros microorganismos que viven sobre las barreras epiteliales del huésped (1,5). Afecta las funciones fisiológicas, en particular el metabolismo, las funciones neurológicas y cognitivas, la hematopoyesis, la inflamación y la inmunidad (1,6).

Hay evidencia en la microbiota comensal protege la mucosa de la inflamación al disminuir la permeabilidad intestinal, aumentar los mecanismos de defensa epiteliales y promover una respuesta inmune adquirida inmunorreguladora (14).

La abundancia relativa de ciertos microbios intestinales fue significativamente diferente en pacientes con cáncer de pulmón, colon, vejiga en comparación con los controles (15,16). Estos estudios sugieren que la microbiota intestinal puede estar asociada con el cáncer a través de determinadas vías (15–17).

Al mismo tiempo, en comparación con el entorno externo al que estamos expuestos, el conjunto de probióticos intestinales es relativa, del mismo modo que algunas medidas de diagnóstico, intervención y tratamiento del cáncer dirigidas al equilibrio en la microbiota intestinal han logrado ciertos resultados clínicos (18,19).

Es claro y resaltado en las investigaciones que la microbiota intestinal afecta el desarrollo y el tratamiento del cáncer a través de algunas formas, como la regulación del metabolismo, la inflamación y la respuesta inmune (20,21). De acuerdo con los avances actuales de la investigación, se infiere que la investigación sobre la microbiota intestinal puede ser un camino eficaz para la medicina de precisión y personalizada para el cáncer de pulmón, vejiga y colon (22,23).

### ¿La diversidad del microbioma se correlaciona mejor con los estados de salud?

Existe evidencia de que los metabolitos producidos por bacterias pueden interactuar directamente

con las células epiteliales intestinales para mejorar la integridad de la mucosa. Además, las bacterias comensales pueden competir con especies proinflamatorias para disminuir el acceso a la mucosa (14).

La diversidad del microbioma se correlaciona mejor con los estados de salud y un microbioma muy diverso es más estable y resiliente (capacidad de volver al estado homeostático en respuesta a influencias externas) a las perturbaciones, lo que caracteriza aún más al microbioma saludable, un estado ecológico que permanece temporalmente constante incluso después de ser perturbado por factores conocidos y desconocidos (24,25).

Los probióticos de tipo comensal es importante para la salud y supervivencia del organismo. La microbiota comensal es importante para la salud y supervivencia del organismo (1,6,26). El análisis a gran escala basado en ARNr 16S de la flora mucosa y fecal reveló secuencias novedosas pertenecientes a arqueas (*Methanobrevibacter smithii*) y filotipos bacterianos (Firmicutes, Bacteriodetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia en orden decreciente de abundancia) (27).

Por lo tanto, cuando se usa junto con un componente anticancerígeno, la microbiota intacta puede mejorar la respuesta a la quimioterapia o la inmunoterapia (1,5). Contribuye a la regulación del sistema inmunológico, la digestión de los alimentos, la producción de vitaminas como B12 y K, la metabolización de materiales xenobióticos y muchas otras tareas (5).

### ¿Los microbios pueden facilitar el inicio y la progresión de varios tipos de cáncer?

Las influencias de los microbios intestinales/tumorales en el desarrollo y tratamiento del cáncer, favorables o perjudiciales (1,5), ya se han demostrado en experimentos masivos con ratones. Sobre todo, la evidencia disponible de experimentos con animales ha demostrado que los microbios pueden facilitar el inicio y la progresión de varios tipos de cáncer, incluido el cáncer gástrico (1,2).

Cuatro de estos agentes, *Helicobacter pylori*, el virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo, el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C representan el 90 % de los casos de cáncer infeccioso en todo el mundo (28). En un huésped genéticamente susceptible, se cree que los desequilibrios en las interacciones microbiota-inmunidad en contextos ambientales definidos contribuyen a la patogenia de una multitud de trastornos inmuno-mediados (29,30).

## **Micrbiota en el ser humano: clave de la terapia en cáncer**

La gran mayoría de estos microbios se encuentran en el intestino, con *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria* phyla que representan las cuatro principales poblaciones bacterianas en la microbiota gastrointestinal humana (1,6).

El microbioma humano es un elemento intrínseco en el mantenimiento de la salud durante toda la vida y de la homeostasis del sistema inmunitario (29). La interacción entre la microbiota comensal y el desarrollo y la función del sistema inmunitario de los mamíferos incluye múltiples interacciones en la homeostasis y la enfermedad (7,31).

El microbioma desempeña funciones críticas en el entrenamiento y desarrollo de los principales componentes del sistema inmunitario innato y adaptativo del huésped, mientras que el sistema inmunitario organiza el mantenimiento de las características clave de la simbiosis huésped-microbio (29).

Estudios recientes también han sugerido el papel de las toxinas y metabolitos de genes virulentos bacterianos, que pueden desregular severamente los procesos celulares esenciales o facilitar la capacidad de las proteínas para invadir y adherirse a varios tejidos de órganos que conducen a la aparición y progresión del cáncer (1,6).

Los cambios en el metabolismo celular pueden promover la transformación de las células tumorales y, una vez que se generan, también reprogramarán sus vías de adquisición de nutrientes y metabolismo para satisfacer sus propias necesidades de bioenergía, biosíntesis y redox (32). más de lo siguiente: absorción desregulada de glucosa y aminoácidos, uso de patrones oportunistas de adquisición de nutrientes, uso de la producción de Fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH), aumento de los requisitos de nitrógeno, regulación genética impulsada metabólicamente (32,33). Estas vías metabólicas reprogramadas ahora se consideran como una de las características emergentes del cáncer (32).

Las primeras etapas de muchos cánceres digestivos, las alteraciones a nivel celular en el tracto alimentario a menudo se manifiestan como disbiosis intestinal, seguida de los efectos pro-carcinogénicos de varias moléculas oncogénicas secretadas por bacterias (34,35). Más importante aún, en los últimos años se han encontrado diversos mecanismos moleculares por los cuales los microbios patógenos contribuyen al tumor génesis (1,26).

El aumento en la abundancia de patógenos oportunistas (por ejemplo: *Veillonella* y *Parvimonas*) concomitante con la disminución de probióticos protectores (por ejemplo: *Bifidobacterium*) se observó a lo largo de las etapas de progresión de la enfermedad, como lo revelan los correspondientes cambios

ecológicos y funcionales en la comunidad bacteriana (24,25).

Por lo tanto, esta revisión es un intento de detallar varios aspectos del microbioma intestinal humano, con énfasis en sus determinantes en un estado saludable y no saludable. Vamos a referenciar las infecciones que se relacionan con la alteración bacteriana y los cambios del microbiota que permite proliferar respuestas oncológicas.

Cualquier cambio en la composición microbiana puede tener un efecto adverso en el huésped humano y puede influir en la aparición de diversas afecciones, incluido el cáncer. Los efectos generalizados de un antibiótico en la microbiota intestinal humana, según lo revelado por la secuenciación profunda del ARNr 16S describe claramente que los antibióticos pueden interrumpir estas interacciones evolucionadas, lo que lleva a enfermedades agudas o crónicas en algunas personas (36,37).

Nuestra comprensión de la alteración de la microbiota asociado con los antibióticos se ha visto limitada por la poca sensibilidad, la resolución inadecuada y el costo significativo de los métodos de investigación actuales (36).

### **¿La mayoría de las enfermedades muestran alteraciones en el microbioma?**

La mayoría de las enfermedades muestran alteraciones en el microbioma y los cambios consistentes asociados con la enfermedad difieren en su extensión y dirección. La disbiosis asociada con el cáncer colorrectal generalmente se caracteriza por una mayor prevalencia de *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, patógeno conocido o asociado a patógenos. En particular, cinco géneros de *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae* familias se agotaron constantemente en pacientes con Enfermedad intestinal inflamatoria (1,7).

También vemos un aumento en la prevalencia de géneros que contienen organismos a menudo asociados con un pH más bajo y niveles más altos de oxígeno en el intestino superior, como *Lactobacillaceae* y *Enterobacteriaceae*, en pacientes con diarrea (38).

El potencial de los probióticos para erradicar el transporte intestinal de enterobacterias patogénicas o resistentes a los antimicrobianos (39), se denota al dar suplementos probióticos que pueden disminuir las Enterobacteriales potencialmente patógenas en el intestino, pero no logran erradicarlas (38).

Así, los lactobacilos son capaces de prevenir los daños intestinales provocados por determinadas infecciones bacterianas. Se ha demostrado que los probióticos *Lactobacillus* inhiben el desarrollo de

infecciones por bacterias patógenas, como *C. difficile* y *C. perfringens*, *Campylobacter jejuni* (40,41).

Si bien no todos los géneros dentro de Ruminococcaceae y Lachnospiraceae son productores verificados de ácidos grasos de cadena corta. Se entiende que los probióticos son efectivos para la prevención de la infección por *Clostridium difficile* (42,43).

La evidencia general describe que la Proteobacteria aumenta en prevalencia en pacientes con diarrea, con una disminución concomitante en la abundancia relativa de Bacteroidetes y algunos Firmicutes (38). Los probióticos pueden prevenir la infección por *Clostridium difficile*, una de las principales infecciones asociadas con la atención médica en los Estados Unidos y Latinoamérica (44,45).

### ¿Bien documentado está la microbiota del ser humano?

Más de 1000 estudios clínicos con probióticos, registrados en ClinicalTrials.gov y/o en la Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud, han abordado más de 700 enfermedades y afecciones diferentes. El tamaño promedio de un ensayo clínico con probióticos (74 participantes) es comparable al promedio general de todos los estudios en ClinicalTrials.gov. *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* y *Bifidobacterium animalis ssp. lactis BB12* son las cepas probióticas más estudiadas.

El 1 de agosto de 2019, la base de datos ClinicalTrials.gov contenía 1341 estudios que podían recuperarse utilizando el término de búsqueda "probióticos". A modo de comparación, durante este mismo período, "microbiota" produjo 2151 estudios y "prebióticos" 342 estudios. La mayoría de los estudios de probióticos en ClinicalTrials.gov está registrado en EE. UU. o Europa (56%). Demuestran beneficios relativos de acuerdo al paciente y sus condiciones fisiológicas (46,47).

Si bien el registro de los estudios de probióticos puede mejorarse, no parecen ser muy diferentes de los estudios registrados en general en términos de tamaño, inclusión de niños y ancianos, y publicación en la literatura científica. *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* y *Bifidobacterium animalis ssp. lactis BB12* son las cepas probióticas más estudiadas (46,48).

*Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* es una de las cepas probióticas más utilizadas. Varios efectos sobre la salud están bien documentados, incluida la prevención y el tratamiento de infecciones gastrointestinales y diarrea, y la estimulación de respuestas inmunitarias que promueven la vacunación o incluso previenen ciertos síntomas alérgicos (48–50).

Sin embargo, no todos los estudios de intervención podrían mostrar un beneficio clínico e incluso para las mismas condiciones, los resultados no son únicos. Claramente, el fenotipo del huésped gobernado por la edad, la genética y los factores ambientales, como la microbiota endógena, juega un papel en si los individuos responden o no (49,50).

No se debe pasar por alto que estos productos deben tener seguimiento. Los nuevos hallazgos sobre los riesgos de los probióticos de venta libre en pacientes en estado crítico subrayan la necesidad de terapias dirigidas al ecosistema intestinal que se basen en la eficacia en un contexto específico de enfermedad y huésped (48,49).

Aunque los probióticos generalmente se consideran seguros, se ha planteado la preocupación de que la administración de estos organismos vivos podría contribuir a la resistencia a los antibióticos a través de la transferencia horizontal de genes de resistencia a los antibióticos en el entorno gastrointestinal (49).

### La microbiota intestinal durante el desarrollo del cáncer de pulmón

Los análisis demuestran que el sistema biológico de un paciente con cáncer que se compara con el grupo sano, resalta que las acciones celulares de transporte y metabolismo de los carbohidratos en el microbioma intestinal de la población con cáncer son menores (32,51). Además, se encuentran con el número de Firmicutes intestinal y la proporción de Firmicutes/Bacteroidetes disminuyeron significativamente, este microorganismo "Firmicutes" jugó un papel importante en el proceso del metabolismo energético en el cuerpo humano (52,53). Puede convertir los carbohidratos y proteínas no digeridos en ácido acético y luego proporcionar energía (54).

La disminución de la abundancia de Firmicutes intestinales compromete el metabolismo del almidón, sacarosa y la vía de las pentosas fosfato (55,56). Si un ecosistema intestinal tiene disminución de Firmicutes intestinales afectará el metabolismo de la fructosa y la manosa, la galactosa, y la interconversión de las pentosas y el ácido glucurónico (57). Estos hallazgos sugieren que los cambios en la microbiota intestinal alteran las vías del metabolismo energético en el cáncer de pulmón entre otros (51,58).

En la investigación existen ahora una gama más amplia de estudios sobre las vías metabólicas del ecosistema intestinal en pacientes con cáncer de pulmón y demás (51,59). En estudios posteriores, las proteínas relacionadas con la transcripción, la secreción de bilis y el alargamiento de los ácidos grasos mitocondriales aumentaron, mientras que las vías asociadas con proteínas motoras bacterianas,

## Micrbiota en el ser humano: clave de la terapia en cáncer

tales como la quimiotaxis bacteriana, la biosíntesis de flavonoides y flavonol, la apoptosis y los receptores acoplados a proteína G disminuyeron (60,61). Estos datos sugieren que efectivamente existe una reprogramación metabólica de la microbiota intestinal durante el desarrollo del cáncer de pulmón, vejiga y colon (58,62).

### **Fusobacterium nucleatum**

Sin embargo, una serie de residentes bacterianos del microbioma humano ahora están emergiendo como posibles microbios causantes de cáncer. Ejemplos notables bajo investigación actual incluyen: *Fusobacterium nucleatum* en cáncer colorrectal (CRC) (1,6). La infección por *Fusobacterium nucleatum* es frecuente en el carcinoma colorrectal humano, *F. nucleatum* es un anaerobio invasivo que se ha relacionado previamente con la periodontitis y la apendicitis, pero no con el cáncer (63).

Las fusobacterias son constituyentes poco frecuentes de una microbiota fecal, pero se han cultivado previamente a partir de biopsias de la mucosa intestinal inflamada. Obtuimos un aislado de *Fusobacterium* de un espécimen tumoral congelado; esto mostró la mayor similitud de secuencia con un aislado de mucosa intestinal conocido y se confirmó que era invasivo (63,64).

Se sabe que hay posibles microbios causantes o promotores de cáncer. *Porphyromonas gingivalis* en el cáncer de páncreas (CP) y el cáncer oral. La portación de patógenos orales, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, se asoció con un mayor riesgo de cáncer de páncreas (65,66). El *Bacteroides fragilis* enterotoxigénico ha recibido una atención significativa por una posible asociación o un papel causal en el cáncer colorrectal (CCR) (65–67).

### **Helicobacter Pylori**

Se reconoce al antígeno A asociado a la citotoxina de *H. pylori* es el principal factor oncogénico injectado en las células huésped de las bacterias y altera las funciones de las células epiteliales. Esto deja claro que la bacteria *Helicobacter pylori* es oncogénica (68).

Alta prevalencia de *E. coli* asociada a la mucosa que produce ciclomodulina y genotoxina en el cáncer de colon. En conclusión, las *E. coli* productoras de ciclomodulina, colonizan la mucosa colónica de pacientes con cáncer colorrectal (68).

La disbiosis puede ser causada por infección y colonización por *H. pylori*. Durante la colonización, las adhesinas producidas y los factores de virulencia

entregados por *H. pylori* pueden debilitar las interacciones entre otras bacterias. (69,70).

Esta bacteria produce una toxina llamada CagA que se inyecta en las uniones donde se unen las células del revestimiento del estómago. Una vez dentro de las células, CagA puede hacer que se vuelvan cancerosas al eliminar los controles sobre el crecimiento celular y mejorar la motilidad celular (71).

### **Virus del Papiloma Humano**

Se reconoce que el virus del papiloma humano causa cáncer. Los virus del papiloma humano (VPH) son virus de ADN de doble cadena (dsDNA) que pertenecen a la familia Papillomaviridae. Las infecciones por VPH son principalmente de transmisión sexual y son particularmente frecuentes en la población mundial con prevalencia en mujeres menores de 25 años (17%) (72,73).

De la misma manera, el VPH de alto riesgo puede producir cambios celulares llamados precánceres cuando permanece e infecta las células de la vulva, la vagina, el pene o el ano. Estos cambios podrán derivar en cáncer si no se detectan y eliminan en forma oportuna. La microbiota vaginal podría jugar un papel importante en la infección por VPH y en la génesis de los tumores cervicales causados por el VPH. Además, las bacterias están fuertemente asociadas con la inflamación vaginal y las mutaciones oncogénicas en las células humanas (73,74).

Los Firmicutes fueron el filo más abundante, con un 90,7 % y un 87,4 % en el grupo de control (VPH negativo) y en el grupo infectado por VPH (VPH positivo), respectivamente (73). El análisis de las clases de bacterias reveló la presencia abundante de Gammaproteobacteria en pacientes VPH positivos (72,73).

Las hormonas femeninas tienen un impacto crítico en la diversidad microbiana vaginal. La reducción de estrógenos en la menopausia altera el microbioma vaginal a través de la atrofia de la mucosa y la consiguiente *Lactobacillus spp* (73). agotamiento y aumento de la diversidad (11).

### **VSL#3 alimento médico**

Recientemente que *L. rhamnosus* GG no mostró efectos beneficiosos en pacientes con Enfermedad intestinal inflamatoria. Los efectos clínicos de los probióticos para la enfermedad inflamatoria intestinal. VSL#3 es el único probiótico considerado como un tipo de alimento médico, tiene un efecto protector sobre la función de barrera intestinal, que es una de las funciones importantes para el tratamiento de múltiples enfermedades crónicas (75,76).

VSL#3 es el único probiótico que participa principalmente en la regulación de la función de barrera intestinal, incluida la mejora de la función de la proteína de unión estrecha, el equilibrio de la composición microbiana intestinal, la regulación de la expresión de citokinas relacionadas con el sistema inmunitario (75,76).

VSL#3 es una mezcla probiótica comercial que consta de ocho cepas bacterianas: Cuatro cepas de *Lactobacillus* (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei* y *Lactobacillus delbrueckii* subspecies *bulgaricus*), tres cepas de *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium infantis*), y una cepa de *Streptococcus* (*Streptococcus salivarius* subespecie *thermophilus*) (75,76).

Diferentes tipos de cepas bacterianas ejercen diferentes efectos. Se prevé que los grupos de genes de *S. thermophilus* codifiquen la mayoría de los sistemas de defensa (75).

Se prevé que los grupos de genes de *Bifidobacterium* codifiquen pili de adherencia estrecha para promover la integridad de la barrera intestinal, y se prevé que los genomas de *Lactobacillus* codifiquen proteínas de señalización (14).

## Discusión

El papel de la microbiota también está establecido en la carcinogénesis según varios hallazgos recientes. Los efectos de la microbiota sobre el cáncer no solo se limitan a su contribución en la oncogénesis, sino que también se ve afectada por la microbiota la susceptibilidad general a la oncogénesis y su progresión posterior, el desarrollo de coinfecciones y la respuesta a la terapia contra el cáncer.

La información sobre la microbiota y las contribuciones posteriores de los microbios en la respuesta contra el cáncer motivó a los investigadores a desarrollar terapias contra el cáncer basadas en microbios.

## Discussion

*The role of the microbiota is also established in carcinogenesis according to several recent findings. The effects of the microbiota on cancer are not only limited to its contribution to oncogenesis, but also the general susceptibility to oncogenesis and its subsequent progression, the development*

*of co-infections and the response to anti-cancer therapy. cancer.*

*Insights into the microbiota and the subsequent contributions of microbes in the anti-cancer response motivated researchers to develop microbe-based anti-cancer therapies.*

## Conclusión

Comprender los factores que subyacen a los cambios en la composición y función del microbiota intestinal ayudará en el diseño de terapias dirigidas a ella. Este objetivo es formidable. Los probióticos a nivel intestinal es inmensamente diversa, varía entre individuos y puede fluctuar con el tiempo, especialmente durante la enfermedad y el desarrollo temprano.

Reconocer el microbiota desde una perspectiva ecológica podría proporcionar información sobre cómo promover la salud dirigiéndose a esta comunidad microbiana en los tratamientos clínicos. En un huésped genéticamente susceptible, se cree que los desequilibrios en las interacciones microbiota-inmunidad en contextos ambientales definidos contribuyen a la patogenia de una multitud de trastornos inmunomediados.

## Conclusion

*Understanding the factors underlying changes in the composition and function of the intestinal microbiota will help in the design of therapies directed at it. This objective is formidable. Probiotics at the intestinal level is immensely diverse, varies between individuals and can fluctuate over time, especially during disease and early development.*

*Recognizing the microbiota from an ecological perspective could provide insights into how to promote health by targeting this microbial community in clinical treatments. In a genetically susceptible host, imbalances in microbiota-immunity interactions in defined environmental contexts are believed to contribute to the pathogenesis of a multitude of immune-mediated disorders.*

## Declaración de transparencia

El autor declara que el contenido de este trabajo es original y no ha sido publicado previamente ni está enviado ni sometido a consideración a cualquier otra publicación, en su totalidad o en alguna de sus partes.

## **Conflictos de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## **Financiación:**

El autor declara que no existe financiación.

## **Publicación**

El presente no ha sido presentado como comunicación oral-escrita en ningún congreso o evento científico.

## **Bibliografía**

1. Zhao LY, Mei JX, Yu G, Lei L, Zhang WH, Liu K, et al. Role of the gut microbiota in anticancer therapy: from molecular mechanisms to clinical applications. *Signal Transduct Target Ther* 2023;81 [Internet]. 2023 May 13 [cited 2023 Jul 1];8(1):1–27. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01406-7>
2. Nava GM, Friedrichsen HJ, Stappenbeck TS. Spatial organization of intestinal microbiota in the mouse ascending colon. *ISME J*. 2011 Apr;5(4):627–38.
3. Eisenstein M. The hunt for a healthy microbiome. *Nature* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Jul 1];577(7792). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31996823/>
4. Microbiome Research - Driving new discovery | Microba Life Sciences [Internet]. [cited 2023 Jul 1]. Available from: [https://microba.com/microbiome-research/?gclid=EAIAQobChMlzdb9I\\_u\\_wl-Vh4-GCh0aIQ-LEAAYASAAEglZc\\_D\\_BwE](https://microba.com/microbiome-research/?gclid=EAIAQobChMlzdb9I_u_wl-Vh4-GCh0aIQ-LEAAYASAAEglZc_D_BwE)
5. Altveş S, Yıldız HK, Vural HC. Interaction of the microbiota with the human body in health and diseases. *Biosci Microbiota, Food Heal* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 1];39(2):23. Available from: [/pmc/articles/PMC7162693/](https://pmc/articles/PMC7162693/)
6. Doocey CM, Finn K, Murphy C, Guinane CM. The impact of the human microbiome in tumorigenesis, cancer progression, and biotherapeutic development. *BMC Microbiol* 2022;221 [Internet]. 2022 Feb 12 [cited 2023 Jul 1];22(1):1–17. Available from: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-022-02465-6>
7. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res* 2020;306 [Internet]. 2020 May 20 [cited 2023 Jul 1];30(6):492–506. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0332-7>
8. Wong JMW, De Souza R, Kendall CWC, Emam A, Jenkins DJA. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2006 Mar [cited 2023 Jul 1];40(3):235–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16633129/>
9. Limeta A, Ji B, Levin M, Gatto F, Nielsen J. Meta-analysis of the gut microbiota in predicting response to cancer immunotherapy in metastatic melanoma. *JCI Insight* [Internet]. 2020 Dec 12 [cited 2023 Jul 1];5(23). Available from: [/pmc/articles/PMC7714408/](https://pmc/articles/PMC7714408/)
10. Mortensen PB, Clausen MR. Short-chain fatty acids in the human colon: Relation to gastrointestinal health and disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1996;31(216):132–48.
11. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003 Feb 8;361(9356):512–9.
12. Flowers SA, Ellingrod VL. The Microbiome in Mental Health: Potential Contribution of Gut Microbiota in Disease and Pharmacotherapy Management. *Pharmacotherapy*. 2015 Oct 1;35(10):910–6.
13. Kedia S, Ahuja V. Human gut microbiome: A primer for the clinician. *JGH Open* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2023 Jul 1];7(5):337–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jgh3.12902>
14. Hedin C, Whelan K, Lindsay JO. Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2007 Aug [cited 2023 Jul 1];66(3):307–15. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/evidence-for-the-use-of-probiotics-and-prebiotics-in-inflammatory-bowel-disease-a-review-of-clinical-trials/19DC1E6B2BDDBCDA-420DB56CA72B39866>
15. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics - PubMed [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28611480/>
16. Pantazi AC, Balasa AL, Mihai CM, Chisnou T, Lupu VV, Kassim MAK, et al. Development of Gut Microbiota in the First 1000 Days after Birth and Potential Interventions. *Nutrients* [Internet]. 2023 Aug 20 [cited 2023 Aug 29];15(16):3647. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9500000/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9500000/)
17. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consen-

- sus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2023 Aug 29];14(8):491–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28611480/>
18. Koning M, Herrema H, Nieuwdorp M, Meijnikman AS. Targeting nonalcoholic fatty liver disease via gut microbiome-centered therapies. *Gut Microbes* [Internet]. 2023 Dec 31 [cited 2023 Aug 29];15(1):2226922. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37610978>
19. Basilicata M, Pieri M, Marrone G, Nicolai E, Di Lauro M, Paolino V, et al. Saliva as Biomarker for Oral and Chronic Degenerative Non-Communicable Diseases. *Metabolites* [Internet]. 2023 Jul 27 [cited 2023 Aug 29];13(8):889. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37623833>
20. Schropp N, Stanislas V, Michels KB, Thriene K. How Do Prebiotics Affect Human Intestinal Bacteria?-Assessment of Bacterial Growth with Inulin and XOS In Vitro. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Aug 14 [cited 2023 Aug 29];24(16):12796. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37628977>
21. Fabiano GA, Shinn LM, Antunes AEC. Relationship between Oat Consumption, Gut Microbiota Modulation, and Short-Chain Fatty Acid Synthesis: An Integrative Review. *Nutrients* [Internet]. 2023 Aug 11 [cited 2023 Aug 29];15(16):3534. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37630725>
22. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–14.
23. Li Y, Elmén L, Segota I, Xian Y, Tinoco R, Feng Y, et al. Prebiotic-Induced Anti-tumor Immunity Attenuates Tumor Growth. *Cell Rep* [Internet]. 2020 Feb 11 [cited 2023 Aug 29];30(6):1753-1766.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32049008/>
24. Candela M, Perna F, Carnevali P, Vitali B, Ciati R, Gionchetti P, et al. Interaction of probiotic Lactobacillus and Bifidobacterium strains with human intestinal epithelial cells: adhesion properties, competition against enteropathogens and modulation of IL-8 production. *Int J Food Microbiol*. 2008 Jul 31;125(3):286–92.
25. Lozupone CA, Stombaugh JL, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nat* 2012 4897415 [Internet]. 2012 Sep 12 [cited 2023 Jul 1];489(7415):220–30. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature11550>
26. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. 2016 Aug 19;14(8):e1002533.
27. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science* [Internet]. 2005 Jun 6 [cited 2023 Jul 1];308(5728):1635. Available from: [/pmc/articles/PMC1395357/](https://pmc/articles/PMC1395357/)
28. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Jul 1];8(2):e180–90. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2214109X19304887/full-text>
29. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* [Internet]. 2016 Apr 29 [cited 2023 Jul 1];352(6285):539–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27126036/>
30. Zeissig S, Blumberg RS. Commensal microbial regulation of natural killer T cells at the frontiers of the mucosal immune system. *FEBS Lett*. 2014 Nov 17;588(22):4188–94.
31. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*. 2016 Jan 28;164(3):337–40.
32. Nong S, Han X, Xiang Y, Qian Y, Wei Y, Zhang T, et al. Metabolic reprogramming in cancer: Mechanisms and therapeutics. *MedComm* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2023 Aug 29];4(2). Available from: [/pmc/articles/PMC10041388/](https://pmc/articles/PMC10041388/)
33. Marco ML, Sanders ME, Gänzle M, Arrieta MC, Cotter PD, De Vuyst L, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on fermented foods. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Mar 1;18(3):196–208.
34. Attaye I, Pinto-Sietsma SJ, Herrema H, Nieuwdorp M. A Crucial Role for Diet in the Relationship between Gut Microbiota and Cardiometabolic Disease. *Annu Rev Med* [Internet]. 2020 Jan 27 [cited 2023 Mar 14];71:149–61. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-062218->
35. Oniszczuk A, Oniszczuk T, Gancarz M, Szymborska J. Role of Gut Microbiota, Probiotics and Prebiotics in the Cardiovascular Diseases. *Mol* 2021, Vol 26, Page 1172 [Internet]. 2021 Feb 22 [cited 2023 Mar 14];26(4):1172. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/4/1172/htm>
36. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2023 Jul 1];6(11):e2000022. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060022>

## Micrbiota en el ser humano: clave de la terapia en cáncer

- 2023 Jul 1];6(11):2383–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19018661/>
37. Huse SM, Dethlefsen L, Huber JA, Welch DM, Relman DA, Sogin ML. Exploring Microbial Diversity and Taxonomy Using SSU rRNA Hyper-variable Tag Sequencing. Eisen JA, editor. PLoS Genet [Internet]. 2008 Nov 21 [cited 2023 Jul 1];4(11):e1000255. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pgen.1000255>
38. Evans CT, Johnson S. Prevention of Clostridium difficile Infection With Probiotics. Clin Infect Dis [Internet]. 2015 May 15 [cited 2023 Jul 1];60 Suppl 2:S122–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25922397/>
39. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2016 Dec 16 [cited 2023 Jul 1];14(1):20–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26499895/>
40. Yadav AK, Tyagi A, Kumar A, Panwar S, Grover S, Saklani AC, et al. Adhesion of Lactobacilli and their anti-infectivity potential. Crit Rev Food Sci Nutr [Internet]. 2017 Jul 3 [cited 2023 Jul 1];57(10):2042–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25879917/>
41. Dempsey E, Corr SC. Lactobacillus spp. for Gastrointestinal Health: Current and Future Perspectives. Front Immunol. 2022 Apr 6;13:840245.
42. Evans CT, Johnson S. Prevention of clostridium difficile infection with probiotics. Clin Infect Dis. 2015 May 15;60:S122–8.
43. Crow JR, Davis SL, Chaykosky DM, Smith TT, Smith JM. Probiotics and fecal microbiota transplant for primary and secondary prevention of clostridium difficile infection. Pharmacotherapy. 2015 Nov 1;35(11):1016–25.
44. Mills JP, Rao K, Young VB. Probiotics for prevention of Clostridium difficile infection. Curr Opin Gastroenterol [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Jul 1];34(1):3–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29189354/>
45. Dinleyici M, Vandenplas Y. Clostridium difficile Colitis Prevention and Treatment. Adv Exp Med Biol. 2019;1125:139–46.
46. Dronkers TMG, Ouwehand AC, Rijkers GT. Global analysis of clinical trials with probiotics. Heliyon [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Jul 1];6(7):e04467. Available from: [/pmc/articles/PMC7371762/](https://pmc/articles/PMC7371762/)
47. Meng H, Ba Z, Lee Y, Peng J, Lin J, Fleming JA, et al. Consumption of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in yogurt reduced expression of TLR-2 on peripheral blood-derived monocytes and pro-inflammatory cytokine secretion in young adults. Eur J Nutr. 2017 Mar 1;56(2):649–61.
48. Haak BW, Wiersinga WJ. The differing roles of lactobacilli in critical illness. Nat Med 2019 2511 [Internet]. 2019 Nov 7 [cited 2023 Jul 1];25(11):1651–3. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-019-0623-z>
49. Castro-Herrera VM, Fisk HL, Wootton M, Lown M, Owen-Jones E, Lau M, et al. Combination of the Probiotics *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12 Has Limited Effect on Biomarkers of Immunity and Inflammation in Older People Resident in Care Homes: Results From the Probiotics to Reduce Inf. Front Immunol. 2021 Mar 4;12:643321.
50. Segers ME, Lebeer S. Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus* GG - host interactions. Microb Cell Fact [Internet]. 2014 Aug 29 [cited 2023 Jul 1];13(Suppl 1):S7. Available from: [/pmc/articles/PMC4155824/](https://pmc/articles/PMC4155824/)
51. Słodzikowska A, Szablewski L. Human Gut Microbiota in Health and Selected Cancers. Int J Mol Sci 2021, Vol 22, Page 13440 [Internet]. 2021 Dec 14 [cited 2023 Aug 29];22(24):13440. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/24/13440/htm>
52. Zhang J, Xia Y, Sun J. Breast and gut microbiome in health and cancer. Genes Dis [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Aug 29];8(5):581. Available from: [/pmc/articles/PMC8278537/](https://pmc/articles/PMC8278537/)
53. Bhatt AP, Redinbo MR, Bultman SJ. The Role of the Microbiome in Cancer Development and Therapy. CA Cancer J Clin [Internet]. 2017 Jul 7 [cited 2023 Aug 29];67(4):326. Available from: [/pmc/articles/PMC5530583/](https://pmc/articles/PMC5530583/)
54. Lee KA, Luong MK, Shaw H, Nathan P, Bataille V, Spector TD. The gut microbiome: what the oncologist ought to know. Br J Cancer 2021 1259 [Internet]. 2021 Jul 14 [cited 2023 Aug 29];125(9):1197–209. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41416-021-01467-x>
55. Nenkov M, Ma Y, Gaßler N, Chen Y. Metabolic Reprogramming of Colorectal Cancer Cells and the Microenvironment: Implication for Therapy. Int J Mol Sci [Internet]. 2021 Jun 2 [cited 2023 Aug 29];22(12). Available from: [/pmc/articles/PMC8230539/](https://pmc/articles/PMC8230539/)
56. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020 May;70(3):145–64.
57. Abel MK, Liao C-I, Van Loon K, Tian C, Darcy KM, Mann AK, et al. The increasing incidence of co-

- lorectal cancer in younger patients in the United States: Who, what, when, and where? *J Clin Oncol.* 2020 May 20;38(15\_suppl):1573–1573.
58. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* [Internet]. 1977 [cited 2023 Aug 29];31:107–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/334036/>
59. Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, Wang S, Singh R, Kavanagh K, et al. Gut microbiome and aging: physiological and mechanistic insights. *Nutr Heal Aging.* 2018;4(4):267–85.
60. Ducarmon QR, Grundler F, Le Maho Y, Wilhelmi de Toledo F, Zeller G, Habold C, et al. Remodelling of the intestinal ecosystem during caloric restriction and fasting. *Trends Microbiol* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2023 Aug 29];31(8):832–44. Available from: <http://www.cell.com/article/S0966842X23000574/fulltext>
61. Dominguez-Bello MG, Blaser MJ, Ley RE, Knight R. Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 [cited 2023 Aug 29];140(6):1713–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21530737/>
62. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell* [Internet]. 2016 Jan 28 [cited 2023 Aug 29];164(3):337–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26824647/>
63. Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, Dreolini L, Krzywinski M, Strauss J, et al. Fusobacterium nucleatum infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res* [Internet]. 2012 Feb [cited 2023 Jul 1];22(2):299–306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22009989/>
64. Ye X, Wang R, Bhattacharya R, Boulbes DR, Fan F, Xia L, et al. Fusobacterium nucleatum subspecies animalis influences proinflammatory cytokine expression and monocyte activation in human colorectal tumors. *Cancer Prev Res.* 2017 Jul 1;10(7):398–409.
65. Scott N, Whittle E, Jeraldo P, Chia N. A systemic review of the role of enterotoxic *Bacteroides fragilis* in colorectal cancer. *Neoplasia* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 Jul 1];29:100797. Available from: [/pmc/articles/PMC9046963/](https://pmc/articles/PMC9046963/)
66. Peters BA, Wu J, Pei Z, Yang L, Purdue MP, Freedman ND, et al. Oral microbiome composition reflects prospective risk for esophageal cancers. *Cancer Res.* 2017 Dec 1;77(23):6777–87.
67. Fan X, Alekseyenko A V, Wu J, Peters BA, Jacobs EJ, Gapstur SM, et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Jul 1];67(1):120–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27742762/>
68. Butt J, Epplein M. *Helicobacter pylori* and colorectal cancer - A bacterium going abroad? *PLoS Pathog* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jul 1];15(8). Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/h-pylori-fact-sheet>
69. Raisch J, Buc E, Bonnet M, Sauvanet P, Vazeille E, de Vallée A, et al. Colon cancer-associated B2 *Escherichia coli* colonize gut mucosa and promote cell proliferation. *World J Gastroenterol.* 2014;20(21):6560–72.
70. Buc E, Dubois D, Sauvanet P, Raisch J, Delmas J, Darfeuille-Michaud A, et al. High prevalence of mucosa-associated *E. coli* producing cyclomodulin and genotoxin in colon cancer. *PLoS One* [Internet]. 2013 Feb 14 [cited 2023 Jul 1];8(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23457644/>
71. Ding SZ, Goldberg JB, Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* infection, oncogenic pathways and epigenetic mechanisms in gastric carcinogenesis. *Future Oncol* [Internet]. 2010 May [cited 2023 Jul 1];6(5):851. Available from: [/pmc/articles/PMC2882595/](https://pmc/articles/PMC2882595/)
72. Insinga RP, Perez G, Wheeler CM, Koutsky LA, Garland SM, Leodolter S, et al. Incident cervical HPV infections in young women: Transition probabilities for CIN and infection clearance. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Feb;20(2):287–96.
73. Santella B, Schettino MT, Franci G, De Franciscis P, Colacurci N, Schiattarella A, et al. Microbiota and HPV: The role of viral infection on vaginal microbiota. *J Med Virol* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Jul 1];94(9):4478. Available from: [/pmc/articles/PMC9544303/](https://pmc/articles/PMC9544303/)
74. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008 Sep;110(3 SUPPL.2).
75. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggiali G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2023 Jul 1];53(1):108–14. Available from: <https://gut.bmjjournals.org/content/53/1/108>
76. Cheng FS, Pan D, Chang B, Jiang M, Sang LX. Probiotic mixture VSL#3: An overview of basic and clinical studies in chronic diseases. *World J Clin Cases* [Internet]. 2020 Apr 4 [cited 2023 Jul 1];8(8):1361. Available from: [/pmc/articles/PMC7190945/](https://pmc/articles/PMC7190945/)