

Fusobacterium nucleatum**¿Un patógeno periodontal promotor de carcinogénesis colorrectal?*****Fusobacterium nucleatum:******Is this periodontal pathogen a promoter of colorectal carcinogenesis?***

Agustín Zerón y Gutiérrez de Velasco,* David Porras Lira**

RESUMEN

El *Fusobacterium nucleatum* es una bacteria anaerobia Gram negativa, es un residente común en el biofilm oral y se ha encontrado una estrecha asociación entre las fusobacterias y las periodontitis. El *Fusobacterium nucleatum* se ha asociado con el cáncer colorrectal, pero la causalidad y el mecanismo subyacente aún no se han establecido. La microbiota intestinal humana tiene un papel reconocido en el cáncer colorrectal. Se ha encontrado que el Fn se adhiere, invade, e induce respuestas inflamatorias oncocéntricas que estimulan el crecimiento de las células de cáncer colorrectal a través de un factor de la adhesina FadA.

Palabras clave: Disbiosis, *Fusobacterium nucleatum*, cáncer colorrectal, biofilm, periodontitis.

ABSTRACT

The anaerobic, Gram-negative bacterial species *Fusobacterium nucleatum* is common in oral biofilm and the association between it and periodontitis is well-established. *Fusobacterium nucleatum* has been associated with colorectal cancer, though causality and the underlying mechanism have yet to be determined. The role of the human gut microbiota in colorectal cancer has been acknowledged. *Fusobacterium nucleatum* has been found to adhere to, invade, and induce oncogenic and inflammatory responses that stimulate the growth of colorectal cancer cells through its unique FadA adhesin.

Key words: Dysbiosis, *Fusobacterium nucleatum*, colorectal cancer, biofilm, periodontitis.

INTRODUCCIÓN

En el intestino humano existe una diversa y compleja población de cientos de especies de bacterias diferentes, y en cavidad oral al menos 700 especies han sido estudiadas dentro de una integración global del microbioma humano. Estas bacterias del sistema digestivo tienen una regulación genómica mediada por los diversos mecanismos inmunoinflamatorios del huésped. Pero cuando no hay un equilibrio microbiano o existe disbiosis, el huésped puede perder sus barreras de protección e inflamarse.^{1,2}

Fusobacterium spp., son parte de la microbiota o flora normal de la orofaringe, del tracto gastrointestinal y genital. Las especies patógenas del género *Fusobacterium*

incluyen: *F. nucleatum*, *F. necrophorum*, *F. canifelinum*, *F. gonidiaformans*, *F. mortiferum*, *F. naviforme*, *F. necrogenes*, *F. russii*, *F. ulcerans*, *F. varium*.

Principalmente hay dos especies que son los patógenos más frecuentes dentro de este género: *F. nucleatum* y *F. necrophorum*.^{3,4}

Fusobacterium nucleatum es un residente común de la microbiota orofaríngea en humanos, y es un agudo patógeno en las enfermedades periodontales. De los anaerobios orales, es también el que más probabilidades tiene de causar infecciones extraorales. Sus infecciones metastásicas puden implicar al cerebro, hígado, articulaciones, y las válvulas del corazón. También se ha documentado tromboflebitis séptica en zonas extrafáríngeas. Recientemente se ha estudiado el papel de *F. nucleatum* en las infecciones intrauterinas y parto prematuro.⁵

No es raro que una enfermedad periodontal o procedimientos dentales sean frecuentemente identificados como posible fuente de bacteremias e infección invasiva del *F. nucleatum*. Del mismo modo, la quimioterapia induce mucositis orofaríngea, y la enfermedad inflamatoria

* Profesor titular y fundador del postgrado de Periodontología, en la Universidad Intercontinental, y Medicina Genómica en la Universidad Anáhuac, Ciudad de México.

** Especialista en Periodoncia, Universidad Intercontinental, Ciudad de México.

Recibido: Mayo 2016. Aceptado para publicación: Agosto 2016.

intestinal ha sido implicada en la infección invasiva del *F. nucleatum*.⁵

Recientemente se han desarrollado nuevas líneas de investigación entre las relaciones microbianas y sus metabolitos en el intestino, principalmente el trasplante de microbioma fecal, o los estudios de intervención sobre metaboloma fecal para tratar de entender mejor el complejo microbiano a fin de reducir potencialmente el riesgo de cáncer colorrectal (CCR).⁶

Las heces de los casos con CCR tenían muy fuertes correlaciones microbios-metabolitos donde predominaban las enterobacterias y actinobacterias. Los metabolitos de *Fusobacterium* y *Porphyromonas* tienen una asociación directa con CCR, pero no una asociación inversa con especies de *Clostridium* y *Lachnospiraceae*. Un reciente estudio de Sinha (2016) identificó las redes complejas entre microbios-metabolitos que pueden proporcionar ideas sobre las neoplasias y los objetivos precisos para la intervención microbiana.⁶

Los estudios han reportado que el *F. nucleatum* se asocia con adenomas colorrectales y cáncer colorrectal en el estadio avanzado, pero su papel preciso en las primeras etapas de la tumorigénesis colorrectal aún es poco conocido. Bashir (2015) revisó algunas de las características importantes de *F. nucleatum* y su asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal y la modulación del microentorno tumoral-inmune con la señalización *E-cadherina/β-catenina*.⁷

Existen mecanismos de virulencia del *F. nucleatum* implicados en enfermedades infecciosas, donde se hace énfasis en la colonización, diseminación sistémica e inducción de la respuesta inflamatoria y oncogénica de cada huésped. El FadA adhesina/invasina del *F. nucleatum* es un factor de virulencia clave y un marcador de diagnóstico potencial para enfermedades asociadas al *F. nucleatum*.⁸

SINERGISMO, SIMBIOSIS Y DISBIOISIS

Las periodontitis son iniciadas por la proliferación de bacterias en biofilms subgingivales, que están compuestos en su mayoría de microorganismos anaerobios Gram-negativos. El *Fusobacterium nucleatum* es el principal patógeno responsable de la coagregación microbiana en el biofilm oral, y es un puente que enlaza a otros colonizadores tempranos y tardíos en la estructura del biofilm a través de la adición de patógenos selectivos.

Existe una molécula autoinductora universal; AI-2, esta molécula es mediadora de la señalización intergenética de múltiples especies en comunidades bacterianas que pueden determinar la percepción y determinación del

quorum sensing microbiano, y por lo tanto inducir y producir sinergias en la formación y maduración del biofilm oral. Esto postula que el AI-2 de *F. nucleatum* contribuye a esta interacción entre diversas especies microbianas, y la interrupción de esta señalización podría resultar en la inhibición de periodontopatógenos en la formación del biofilm.

La mayoría de las bacterias del microbioma conviven en estado de simbiosis, pero las bacterias patógenas producen estados de disbiosis. La disbiosis es una alteración patogénica del microbioma, y como estado alterado produce diversos cuadros patológicos. La disbiosis bacteriana está ligada a diferentes enfermedades, tales como colitis ulcerativa, enfermedad de Crohns y cáncer colorrectal.^{7,8}

Ninguna especie bacteriana ha sido identificada como factor de riesgo para desarrollar cáncer de colon pero hay estudios que demuestran la presencia abundante de *Fusobacterium* en tumores colorrectales encontrados en humanos en comparación de casos controles.^{9,10}

En un estudio reciente (2016) de la Universidad de Buffalo (*Osteo-Perio Study*) no se encontraron asociaciones entre la presencia de patógenos subgingivales y el riesgo de cáncer. Sin embargo, hubo asociaciones positivas ante la presencia de cualquier patógeno periodontal del «complejo naranja» en pacientes con cáncer y el riesgo de cáncer de pulmón. El estudio Osteo-Perio está limitado por el número de casos, 1,359 mujeres elegibles con cáncer, y en el análisis sólo tomaron cinco de los principales patógenos orales (*Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, y *Campylobacter rectus* –del complejo naranja–, y dos patógenos –del complejo rojo–; *Porphyromonas gingivalis* y *Tannerella forsythia*). Todavía se necesita más investigación para entender el posible papel de las enfermedades periodontales en la carcinogénesis.¹¹

El cáncer colorrectal tiene el cuarto lugar en muertes por cáncer y también es uno de los primeros cánceres que se han investigado genéticamente, en los cuales las mutaciones somáticas específicas en los oncogenes y los genes supresores, se han encontrado asociados a la progresión de lesiones de pólipos adenomatosos.¹²

El factor principal para la formación de este tipo de cáncer no está claro pero la inflamación y respuesta inmunológica es un factor de riesgo bien reconocido.¹³ Aunque la etiología del cáncer no es del todo comprendida, se está comprendiendo que la alteración de la microbiota es un factor de riesgo muy importante.

PATOGENICIDAD Y VIRULENCIA

Fusobacterium nucleatum es un comensal oportunista anaerobio de la cavidad oral y está ampliamente rela-

cionado a las enfermedades periodontales.¹⁴ Fuera de la cavidad oral es una especie que prevalece en muchas infecciones. Está altamente asociado a infecciones intrauterinas, nacimientos prematuros y sepsis neonatal. Se ha encontrado que el *Fn* ha sido causal de abscesos cerebrales,¹⁵ pericarditis y raras formas de tromboflebitis.¹⁶ Asimismo, el *Fn* ha estado implicado en apendicitis.¹⁷

El *Fn* tiene la capacidad de adherirse a las células epiteliales e invadir al endotelio. El cual es muy probable que con este mismo mecanismo invada a otros tejidos.¹⁸

El grupo de bacterias Gram-negativas son los actores principales en el desarrollo de las enfermedades periodontales. Dependiendo en la severidad del caso se puede dividir en dos estados principales: gingivitis que se caracteriza por la inflamación de la encía, y que una gingivitis crónica puede ser la puerta de entrada para una periodontitis, que es la infección asociada con la pérdida progresiva de inserción colágena, la resorción de hueso alveolar y eventualmente la pérdida de dientes.

La interacción entre las bacterias y el epitelio que rodea a los dientes son factores críticos en las infecciones bacterianas.¹⁹⁻²¹ La capacidad del *Fn* para adherirse a las células epiteliales es un factor importante para su colonización. La capacidad de invasión de algunas bacterias permiten a los patógenos no solamente evadir el sistema inmune sino invadir e infiltrarse en tejidos más profundos.

El *F. nucleatum* ha demostrado ser altamente invasivo y su actividad es comparable con la del *P. gingivalis*. Y la estimulación que provoca en la producción de IL-8 es 10 veces más duradera que la producida por la *E. coli*.²² El epitelio además de servir de barrera también funciona como sensor para la detección de bacterias. El contacto directo entre bacterias y la superficie de la mucosa dispara la respuesta inmune a través de diversos mediadores.²³ Uno de esos moduladores moleculares es la IL-8, una citoquina proinflamatoria que atrae y activa a los neutrófilos.²⁴

Además de la capacidad de penetración de las bacterias, otra característica importante de la periodontitis son los productos de la inflamación como resultado de la infiltración de los neutrófilos a los sitios infectados.²⁴

Estudios clínicos demuestran que el *Fn* es altamente prevalente durante las etapas tempranas de la inflamación asociada a la gingivitis y mucho más en la periodontitis.²⁵

FaDA

La adhesividad del *Fn* se da gracias a la unión de una adhesina llamada FadA, un factor de virulencia identificado del *Fn* que se expresa en su superficie.²⁶ El FadA

tanto en su forma purificada como en compañía de *Fn* incrementa las células cancerígenas apuntando a su fuerte potencial carcinogénico (Figura 1). La inflamación y sus productos juegan un papel importante en la oncogénesis del cáncer colorrectal.

El FadA es el mayor componente de unión e invasión del *Fn*.²⁷ El *Fn* genera un microambiente proinflamatorio que conduce al progreso de neoplasias colorrectales.²⁸ En los mismos estudios se demostró que el FadA por sí solo fue capaz de provocar una respuesta inflamatoria mayor, en la misma medida que lo hizo el *Fn*, indicando que este factor bacteriano es el mayor estimulante de la inflamación.²⁷

Por lo tanto el FadA es un gen único del *Fn*, siendo un marcador ideal para identificar individuos en riesgo de desarrollar carcinomas.²⁹ La colonización elevada de *Fn* en tejidos normales puede predisponer al huésped a desarrollar adenomas o adenocarcinomas, y acelerar la carcinogénesis cuando una mutación ocurre.²⁹ Los niveles de FadA en el colon de pacientes con adenomas y adenocarcinomas son de 10 a 100 veces más altos comparados que en individuos normales.²⁹

Se evaluaron las mucosas por medio de biopsias de 115 pacientes, 48 casos y 67 controles. No hubo diferencias significativas entre los pacientes en factores de riesgo como: ingesta de alcohol, calorías, índice de masa muscular e ingesta total de grasa entre los casos de adenoma

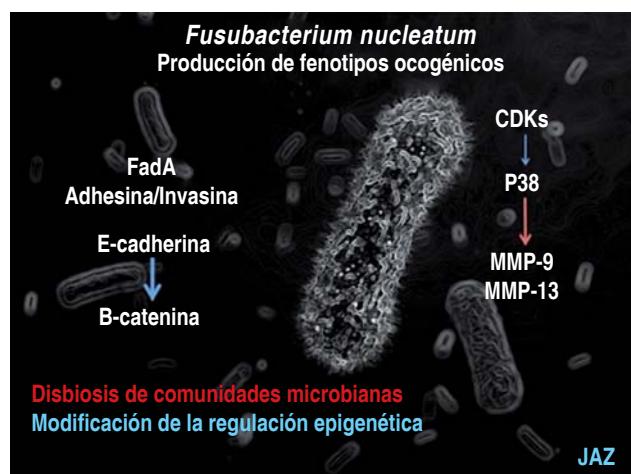


Figura 1. *F. nucleatum* en las células epiteliales podrían producir un fenotipo oncogénico. La unión de la adhesina FadA a E-cadherina activa la señalización de B-catenina, lo que resulta en la activación de genes que controlan la supervivencia y la proliferación celular. *F. nucleatum* también activa varias quinasas dependientes de ciclina (CDKs) y p38, que controla la producción de la matriz metaloproteasa MMP-9 y MMP-13.

y no adenoma. La presencia abundante de *Fusobacterium* fue significativamente más alta en los casos que presentaban adenomas comparado con los controles.³⁰ En este mismo estudio se observó que hay una relación positiva entre especies de *Fusobacterium* e inflamación local en los casos de adenomas.³⁰

DISCUSIÓN

Los posibles mecanismos de virulencia bacteriana implicados en las enfermedades infecciosas hacen énfasis en la colonización microbiana, la diseminación sistémica, y la inducción de respuestas inflamatorias del huésped pueden convertirse en factores oncogénicos.

El *Fusobacterium nucleatum* es una bacteria anaerobia Gram-negativa, colonizadora común de la cavidad oral, capaz de causar abscesos, diseminación e infecciones sistémicas, a menudo en diferentes sitios del cuerpo a la vez. Se ha demostrado que el *F. nucleatum* se adhiere e invade epitelios, y puede penetrar a las células endoteliales a través de una novel adhesina denominada FadA.

El reciente descubrimiento de la adhesina, FadA, es un factor de virulencia único para el *Fusobacterium* oral, y que se requiere para la unión del Fc a las células epiteliales con su posterior invasión a las células endoteliales y la capacidad de producir metástasis microbiana, por lo tanto la presencia del *Fn* en las enfermedades peridontales puede desempeñar un papel importante en la colonización a distintas partes del huésped.³¹

A parte de trastornos gastrointestinales (cáncer colorectal, enfermedad inflamatoria intestinal y apendicitis), el *F. nucleatum* también se ha implicado en efectos adversos durante el embarazo (corioamnionitis, parto prematuro, muerte fetal, sepsis neonatal, la preeclampsia), enfermedades cardiovasculares, artritis reumatoide, infecciones de las vías respiratorias, síndrome de Lemierre y la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto se deben analizar todos los posibles mecanismos de virulencia implicados en cada una de las enfermedades, con énfasis en la colonización microbiana en la cavidad oral, su diseminación sistémica, y la inducción de respuestas inmunoinflamatorias así como las variables oncogénicas en cada hospedero.

A la fecha el FadA adhesina/invasina propia del *F. nucleatum* parece ser un factor de virulencia clave y un marcador de diagnóstico potencial para enfermedades asociadas al *F. nucleatum*.^{31,32}

El *quorum sensing* (QS) microbiano impulsa los resultados fenotípicos coordinados entre las poblaciones bacterianas que residen en cada biofilm. Los patógenos

en el biofilm oral juegan un importante papel en la disbiosis y en la mediación de las enfermedades infecciosas, lo que ha llevado a elucidar la existencia de numerosos autoinductores y sus correspondientes vías de señalización y comunicación microbiana que pueden modificar la expresión genética de cada hospedero.^{33,34}

El epitelio gingival y las mucinas salivales utilizan múltiples vías de señalización para regular las respuestas inmunitarias innatas ante diversas bacterias orales, pero todavía se sabe poco sobre cómo estas bacterias alteran el estado epigenético epitelial.³² Necesitamos más estudios para definir las respuestas inmunes innatas que se presentan ante bacterias específicas y cómo algunos patógenos pueden modificar la regulación epigenética.³⁵

La nueva visión en la salud y las enfermedades deben contemplar la interacción dinámica entre la tríada genómica: genoma-microbioma-epigenoma humano. El microbioma humano es propiamente nuestro genoma extendido, y el epigenoma una forma determinante para expresar los genes.³⁶

Por último, la visión de tríada genómica en los factores de riesgo también puede aplicarse para el inicio y progresión de distintos tipos de cáncer, ya que diferentes eventos genéticos y epigenéticos pueden estar interactuando. Una vía es la inestabilidad cromosómica caracterizada por la acumulación de anomalías numéricas o estructurales de los cromosomas que llevan a una pérdida de genes supresores y a la posible activación de oncogenes existentes.

Aproximadamente el 85% del cáncer colorrectal se caracteriza por una inestabilidad cromosómica, y la disfunción de los telómeros puede ser considerada una influencia muy significativa en la generación de esta alteración. En un estudio reciente (2016) con 132 carcinomas de pacientes con cáncer colorrectal, encontraron que los que presentaban telómeros más cortos en las células tumorales tenían un pronóstico más favorable. Por lo que a futuro, el diagnóstico de pacientes afectados de cáncer colorrectal o de otros procesos tumorales frecuentes, deberían utilizar a los marcadores moleculares de función telomérica.³⁷

CONCLUSIÓN

Es posible que en el futuro cercano se pueda definir un criterio molecular de diagnóstico temprano para analizar los estados de salud, estados inflamatorios, precáncer y cáncer de acuerdo al nivel de *fadA*. Así como la posibilidad de usar algún péptido inhibidor para prevenir y/o bloquear al *F. nucleatum* u otro patógeno tanto en el colon como en las bolsas periodontales. Y también desarrollar

estudios de intervención buscar otros biomarcadores para determinar si el tratamiento ha sido efectivo en reducir la carga de *Fn* en colon o en cavidad oral.

Todavía falta aclarar mecanismos de regulación epigenética del *Fusobacterium nucleatum* y sus interacciones con el microbioma intestinal y con la estructura o función telomérica de cada persona como posibles factores de riesgo carcinogénico.

Llamado a la acción

La Asociación Dental Mexicana, la Academia Nacional de Medicina, la Secretaría de Salud, las Comisiones Legislativas y todas las instancias involucradas en la salud, deben poner en alborrelieve la importancia y el valor que tiene prevenir enfermedades orales a fin de mantener en salud a la microbiota oral, ya que es a la fecha, el único medio accesible, redituable y altamente susceptible para una modulación con fines preventivos, en comparación con otros microbiomas propios del cuerpo humano que son vulnerables a las enfermedades sindémicas. La salud oral es escencial para la salud global.

BIBLIOGRAFÍA

1. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol.* 1977; 31 (1): 107-133.
2. Arthur JC, Jobin C. The struggle within: microbial influences on colorectal cancer. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17 (1): 396-409.
3. Huggan PJ, Murdoch DR. Fusobacterial infections: clinical spectrum and incidence of invasive disease. *J Infect.* 2008; 57 (4): 283-289. 10.1016/j.jinf.2008.07.016.
4. Goldberg EA, Venkat-Ramani T, Hewit M, Bonilla HF. Epidemiology and clinical outcomes of patients with *Fusobacterium* bacteraemia. *Epidemiol Infect.* 2012; 141 (02): 325-329.
5. Afra K, Laupland K, Leal J, Lloyd T, Gregson D. Incidence, risk factors, and outcomes of *Fusobacterium species* bacteremia. *BMC Infect Dis.* 2013; 13 (1): 264.
6. Sinha R, Ahn J, Sampson JN, Shi J, Yu G, Xiong X et al. Fecal microbiota, fecal metabolome, and colorectal cancer interrelations. *PLoS One.* 2016; 11 (3): e0152126.
7. Bashir A, Miskeen AY, Bhat A, Fazili KM, Ganai BA. *Fusobacterium nucleatum*: an emerging bug in colorectal tumorigenesis. *Eur J Cancer Prev.* 2015; 24 (5): 373-385.
8. Han YW. *Fusobacterium nucleatum*: a commensal-turned pathogen. *Curr Opin Microbiol.* 2015; 23: 141-147.
9. Wang F, Zhang P, Jiang H, Cheng S. Gut bacterial translocation contributes to microinflammation in experimental uremia. *Dig Dis Sci.* 2012; 57 (11): 2856-2862.
10. Marchesi JR, Dutilh BE, Hall N, Peters WHM, Roelofs R, Boleij A et al. Towards the human colorectal cancer microbiome. *PLoS One.* 2011; 6 (5): e20447.
11. Mai X, Genco RJ, LaMonte MJ, Hovey KM, Freudenheim JL, Andrews CA et al. Periodontal pathogens and risk of incident cancer in postmenopausal females: the buffalo osteoperio study. *J Periodontol.* 2016; 87 (3): 257-267.
12. 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.* 2012; 22 (2): 299-306.
13. Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, Rabizadeh S, Wu X, Yen H-R et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med.* 2009; 15 (9): 1016-1022.
14. Signat B, Roques C, Poulet P, Duffaut D. *Fusobacterium nucleatum* in periodontal health and disease. *Curr Issues Mol Biol.* 2011; 13 (2): 25-36.
15. Kai A, Cooke F, Antoun N, Siddharthan C, Sule O. A rare presentation of ventriculitis and brain abscess caused by *Fusobacterium nucleatum*. *J Med Microbiol.* 2008; 57 (Pt 5): 668-671.
16. Han XY, Weinberg JS, Prabhu SS, Hassenbusch SJ, Fuller GN, Tarrand JJ et al. Fusobacterial brain abscess: a review of five cases and an analysis of possible pathogenesis. *J Neurosurg.* 2003; 99 (4): 693-700.
17. 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.* 2012; 22 (2): 299-306.
18. Han YW, Fardini Y, Chen C, Iacampo KG, Perafino VA, Shammonki JM et al. Term Stillbirth Caused by Oral *Fusobacterium nucleatum*. *Obstet Gynecol.* 2010; 115 (2 Pt 2): 442-425.
19. Finlay BB, Cossart P. Exploitation of mammalian host cell functions by bacterial pathogens. *Science.* 1997; 276 (5313): 718-725.
20. Finlay BB, Falkow S. Common themes in microbial pathogenicity revisited. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR.* 1997; 61 (2): 136-169.
21. Meyer DH, Mintz KP, Fives-Taylor PM. Models of invasion of enteric and periodontal pathogens into epithelial cells: a comparative analysis. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol.* 1997; 8 (4): 389-409.
22. Han YW, Shi W, Huang GT, Kinder HS, Park NH, Kuramitsu H et al. Interactions between periodontal bacteria and human oral epithelial cells: *Fusobacterium nucleatum* adheres to and invades epithelial cells. *Infect Immun.* 2000; 68 (6): 3140-3146.
23. Kagnoff MF, Eckmann L. Epithelial cells as sensors for microbial infection. *J Clin Invest.* 1997; 100 (1): 6-10.
24. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol.* 1998; 9 (3): 248-266.
25. Moore WE, Moore LV. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 1994; 5 (1): 66-77.
26. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/β-catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe.* 2013; 14 (2): 195-206.
27. Xu M, Yamada M, Li M, Liu H, Chen SG, Han YW. FadA from *Fusobacterium nucleatum* utilizes both secreted and nonsecreted forms for functional oligomerization for attachment and invasion of host cells. *J Biol Chem.* 2007; 282 (34): 25000-25009.
28. Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe.* 2013; 14 (2): 207-215.
29. Han YW, Ikegami A, Rajanna C, Kawasari HI, Zhou Y, Li M et al. Identification and characterization of a novel adhesin unique to oral fusobacteria. *J Bacteriol.* 2005; 187 (15): 5330-5340.
30. McCoy AN, Araújo-Pérez F, Azcárate-Peril A, Yeh JJ, Sandler RS, Keku TO. *Fusobacterium* is associated with colorectal adenomas. *PLoS One.* 2013; 8 (1): e53653.
31. Liu P, Liu Y, Wang J, Guo Y, Zhang Y, Xiao S. Detection of *Fusobacterium nucleatum* and fadA adhesin gene in patients with orthodontic

- gingivitis and non-orthodontic periodontal inflammation. PLoS One. 2014; 9 (1): e85280.
32. Han YW. *Fusobacterium nucleatum*: a commensal-turned pathogen. Curr Opin Microbiol. 2015; 23C: 141-147.
33. Quan DN, Tsao CY, Wu HC, Bentley WE. Quorum sensing desynchronization leads to bimodality and patterned behaviors. PLoS Comput Biol. 2016; 12 (4): e1004781.
34. Rezzonico F, Duffy B. Lack of genomic evidence of AI-2 receptors suggests a non-quorum sensing role for luxS in most bacteria. BMC Microbiol. 2008; 8 (1): 154. doi: 10.1186/1471-2180-8-154.
35. Yin L, Chung WO. Epigenetic regulation of human β -defensin 2 and CC chemokine ligand 20 expression in gingival epithelial cells in response to oral bacteria. Mucosal Immunol. 2011; 4 (4): 409-419.
36. Zerón A. Genoma, microbioma y epigenoma humano. Una visión contemporánea de la triada ecológica. Revista ADM. 2014; 71 (4): 162-170.
37. Fernández-Marcelo T, Sánchez-Pernaute A, Pascua I, De Juan C, Head J, Torres-García AJ et al. Clinical relevance of telomere status and telomerase activity in colorectal cancer. PLoS One. 2016; 11 (2): e0149626.

Correspondencia:

Dr. Agustín Zerón

Homero 1804-801, Polanco, 11569,
Del. Miguel Hidalgo, CDMX, México.
E-mail: periodontologia@hotmail.com

www.medigraphic.org.mx