

A BACTERIA FUSOBACTERIUM NUCLEATUM ESTÁ ASSOCIADA AO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER COLORRETAL?

Ana Raíza Oliveira dos Santos
Lailton Oliveira da Silva
Géssica de Souza Martins
Mirla Ribeiro dos Santos
Alane Nogueira Bezerra
Camila Pinheiro Pereira

Centro Universitário Fametro – Unifametro
oliveira.raiza16@outlook.com

Título da Sessão Temática: *Alimentos, nutrição e saúde*
Evento: VII Encontro de Iniciação à Pesquisa

RESUMO

O câncer colorretal (CRC) é uma doença descrita, por haver uma desordem celular na camada mucosa do intestino, podendo progredir e atingir a vias linfáticas e os linfonodos regionais, se alastrando a órgãos vizinhos como estômago, útero e próstata. Tendo a participação de microrganismos intestinais auxiliando no sistema imune, e com a desregulação do mesmo existe uma progressão no desenvolvimento de patologias inflamatórias com cancer colorretal, pólipos que evoluem lentamente podendo progredir até se tornarem malignos. A bactéria *Fusobacterium nucleatum* pode participar de maneira coadjuvante, causando invasão e alterando a resposta imune do hospedeiro. Tendo em vista este assunto, o objetivo do presente estudo é reunir estudos científicos que investigaram a incidência da bactéria *Fusobacterium nucleatum*, associada ao desenvolvimento do câncer colorretal (CRC). O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, a partir da verificação de artigos científicos buscados através das bases de dados: SciELO, PubMed e Lilacs publicados entre os anos de 2014 a 2019. Após a análise dos estudos, houve a presença de diversas metodologias para avaliar a relação da bactéria com câncer colorretal, dentre eles os parâmetros investigados, análise de fezes, coleta de amostras teciduais e avaliação histológica. Em meio disso os estudos apontaram que há associação relevante através da bactéria *Fusobacterium nucleatum*. Concluiu-se que a mesma pode contribuir para uma desordem celular predispondo o surgimento do cancer colorretal.

Palavras-chave: *Fusobacterium nucleatum*. Neoplasias Colorretais. Microbioma Gastrointestinal.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CRC) é o terceiro com o maior número de neoplasias malignas (SHANG et al., 2018), por todo o mundo, em específico nos países menos desenvolvidos sobre as áreas urbanas. No Brasil, a existência de CRC é estimada em cerca de 36.000 casos entre homens e mulheres, e com óbitos superiores a 18.000 ocorrências (INCA, 2017).

A patogênese CRC é capaz de desenvolver-se através de pólipos intestinais, na qual são lesões na parte interna do intestino, mostrando um crescimento anormal, progredindo na parede do colón. Fatores que predispõe o desenvolvimento canceroso se dá através de hábitos não saudáveis, como alimentação e ausência de atividade física, além de excesso de peso e pré-disposição genética (INCA, 2017).

Milhares de microrganismos coabitam o trato gastrointestinal, na qual exercem uma importante atribuição na saúde humana, com o intuito de preservar a homeostase intestinal, através do domínio das atividades biológicas, particularmente a barreira da mucosa, sistema imunológico e funções metabólicas (SHANG et al., 2018). A interrupção do equilíbrio deste tecido epitelial pode acarretar inúmeras patologias intestinais, como neoplasia e doenças inflamatórias.

A profusão de bactérias específicas em pacientes com CRC, encontrada em abundância no intestino das pessoas diagnosticadas, foi a *Fusobacterium nucleatum*, na qual são um grupo de bactérias gram-negativas anaeróbios (AMITAY et al., 2017). Predomina a cavidade oral, estando associada às doenças inflamatórias orais, como periodontite e gengivite. Evidências mostram que a bactéria *Fusobacterium nucleatum* encontra-se relacionada a uma vasta quantidade de tecidos tumorais, considerado um precursor de risco no câncer colorretal (SHANG et al., 2018). Além de ser um dos principais agentes patogênicos, implementa uma produção de placas por via oral, devido à sua técnica adesiva, que se ajusta no organismo durante o desenvolvimento e a progressão do biofilme (ZHOU et al., 2018).

Com a evolução tecnológica, estudos realizados apontam que é possível verificar a detecção, para a compreensão sobre a bactéria *Fusobacterium nucleatum*, que desempenha uma influência expressiva na carcinogênese do colorretal em indivíduos, tendo prevalência na progressão da patologia (RUBINSTEIN et al., 2019).

O presente estudo teve como objetivo reunir estudos científicos que investigaram a

incidência da bactéria *Fusobacterium nucleatum*, associado ao desenvolvimento do câncer colorretal (CRC).

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de revisão bibliográfica, realizada através de pesquisas nas bases de dados Scielo, PubMed e Lilacs. A pesquisa foi realizada no período de agosto a setembro de 2019, onde foram selecionados artigos publicados na língua inglesa, com os seguintes descritores: “*Fusobacterium nucleatum*” (*Fusobacterium nucleatum*), “Neoplasias Colorretais” (Colorectal Neoplasms), “Microbioma Gastrointestinal” (Gastrointestinal Microbiome). A busca resultou em artigos publicados entre os anos de 2014 a 2019, consistindo na análise 15 artigos, na qual 07 foram utilizados.

Foram utilizados como critérios de inclusão, bibliografias que abordam processo de associação da bactéria *Fusobacterium nucleatum*, em indivíduos com câncer colorretal, sendo selecionados estudos clínicos experimentais em humanos. Foram excluídos os estudos realizados com animais, além de haver uma seleção prévia e, com busca manual adicional pelas sugestões de “artigos relacionados” das próprias bases de dados utilizadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A bactéria *Fusobacterium nucleatum* vem sendo analisada, mostrando alterações no Microbioma intestinal, aderindo às células epiteliais através dos fatores de virulência, como adesina (*fadA*) e proteína de membrana A (MA et al., 2018). Apresenta efeitos de produção de espécies reativas e citosina inflamatórias, além de diminuir a atividade enzimática, sendo capaz de contribuir para o desenvolvimento de neoplasia colorretal (NOSHO et al., 2016). Sua participação no intestino humano pode estar associada ao aumento da frequência no surgimento de neoplasia colorretal (WU et al., 2019).

Ao analisar os efeitos da contribuição da bactéria *Fusobacterium nucleatum* na evolução e progressão do CRC, onde foram encontrados uma gama de estudo científicos com análise de desenvolvimento.

No estudo de Tahara et al. (2014) foram analisados 149 participantes com CRC primários e 89 com mucosa normal em tecidos adjacentes, coletados amostras de tecido de cada indivíduo de acordo com política institucional, sendo analisado por investigação inflamatória, verificou-se que 111/149 (74%) de dos casos haviam a presença detectável e 14/149 (9%) presença excessiva *Fusobacterium nucleatum*, concluindo a uma participação patogênica na contribuição do cancer colorretal.

Amitay et al. (2017) avaliou em seu estudo 500 participantes, de ambos os sexos, com idade acima de 50 anos, divididos em categorias como triagem de colonoscopia (n= 46), adenomas avançados (n= 113), não avançados (n= 110), sem detecção de neoplasias (n= 231). Todos obtiveram dispositivos para coleta de fezes, sendo armazenados e depois analisados, tendo resultado associado a presença de cancro colorretal (P valor < 0,0001) através de análise por nível de espécie para a presença *Fusobacterium nucleatum*, na verificação do grupo de adenomas avançados (P valor=0,80) ou no grupo não-avançada (adenomas P valor = 0,80), mostrou significância ao favorecimento de desenvolvimento de CRC através da *Fusobacterium nucleatum*.

No estudo de Ito et al. (2015), que utilizou como amostra 465 casos já diagnosticados com lesões pré-malignas (343 com lesões serrilhas e 122 adenomas não-dentados) e 511 com diagnostico de CRC foram avaliados em método histológico de tumor colorretal incluindo CIMP (Fenótipo de Metilador de Ilha), MSI (Instabilidade Microsatélite) e microARN. Obteve-se um resultado com a presença de lesões pré-malignas (p 50,0023), além da detecção aumentada no colón sigmoide (p 50,042), dos participantes obtiveram um resultado positivo, um valor crescente contribuindo para a progressão da neoplasia através da bactéria *Fusobacterium nucleatum*.

Suehiro et al. (2017), contando com a participação de 298 participantes, sendo 60 saudáveis, 11 com CRC inicial, 19 com CRC avançado, e 158 com carcinoma colorretal em fases de I a IV, verificaram um resultado com quantidade em número copias medianas, sendo 17,5 no grupo controle, 311, no grupo de adenoma não avançado, 122 no grupo adenoma/CIS avançada, e 317 no grupo de cancro colo-retal, quando comparadas com o grupo controle (indivíduos saudáveis) houve um quantidade excessiva de *Fusobacterium nucleatum* na verificação das fezes submetidas à análise.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos estudos analisados nesta revisão bibliográfica, verificou-se que os níveis quantitativos da bactéria *Fusobacterium nucleatum* em indivíduos com cancer colorretal, possuem a capacidade de contribuir para o desenvolvimento da neoplasia colorretal. Ainda não se sabe ao certo o mecanismo de ação desta bactéria, mas com a continuidade de pesquisas, é possível obter o fornecimento de novas estratégias preventivas em combate a tumores colorretais associados à bactéria *Fusobacterium nucleatum*.

REFERÊNCIAS

AMITAY, E. L et al. Fusobacterium and colorectal cancer: causal factor or passenger? Results from a large colorectal cancer screening study. **Oxford**. v. 38, n. 8, 781-788, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER JOSE DE ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2017.

ITO, M. et al. Association of Fusobacterium nucleatum with clinical and molecular features in colorectal serrated pathway. **International journal of cancer**, v. 137, n. 6, p. 1258-1268, 2015.

MA, G. et al. Fusobacterium nucleatum promotes the progression of colorectal cancer by interacting with E-cadherin. **Oncology Letters**, v.16, p. 2606-2612, 2018.

NOSHO, K. et al. Association of Fusobacterium nucleatum with immunity and molecular alterations in colorectal cancer. **World journal of gastroenterology**, v. 22, n. 2, p. 557, 2016.

RUBINSTEIN, M. R. et al. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal cancer by inducing Wnt/b-catenin modulator Annexin A1. **EMBO reports**. 2019.

SHANG, F. M; LIU, H.L. Fusobacterium nucleatum and colorectal cancer: A review. **World J Gastrointest Oncol**. v.10 n.3, p. 71-81, 2018.

SUEHIRO, Y. et al. Highly sensitive stool DNA testing of Fusobacterium nucleatum as a marker for detection of colorectal tumours in a Japanese population. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 54, n. 1, p. 86–91, 2017.

TAHARA, T.; YAMAMOTO, E.; SUZUKI, H. et al. Fusobacterium in colonic flora and molecular features of colorectal carcinoma. **Cancer Res**. 2014.

WU, J.; LI, Q.; FU, X. Fusobacterium nucleatum Contributes to the Carcinogenesis of Colorectal Cancer by Inducing Inflammation and Suppressing Host Immunity. **Translational Oncology**. v.12, n. 6, p. 846–851, 2019.

ZHOU, Z.; CHEN, J.; YAO, H.; HU, H. Fusobacterium and colorectal cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 8, 2018.