

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
CURSO DE BIOMEDICINA**

**Giulia Costa Torres dos Santos
Mariana Leme Bico de Souza**

TA-13

**MICROBIOTA INTRATUMORAL: PERSPECTIVAS ATUAIS E SUA VIABILIDADE
COMO ALVO NO TRATAMENTO E PROFILAXIA ANTITUMORAL**

**São Paulo
2024**

**Giulia Costa Torres dos Santos
Mariana Leme Bico de Souza**

**MICROBIOTA INTRATUMORAL: PERSPECTIVAS ATUAIS E SUA VIABILIDADE
COMO ALVO NO TRATAMENTO E PROFILAXIA ANTITUMORAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Dr. Ronni Rômulo Novaes e Britto, como requisito parcial para a obtenção do título de Biomédico.

**São Paulo
2024**

**MICROBIOTA INTRATUMORAL: CURRENT PERSPECTIVES AND ITS VIABILITY AS TARGET IN
TREATMENT AND ANTITUMOR PROPHYLAXIS
MICROBIOTA INTRATUMORAL: PERSPECTIVAS ATUAIS E SUA VIABILIDADE COMO ALVO NO
TRATAMENTO E PROFILAXIA ANTITUMORAL**

Souza, MLB¹; Santos, GCT¹; Novaes e Brito, RR¹

¹Centro Universitário São Camilo. Av. Nazaré, 1501 - Ipiranga, São Paulo - SP, 04263-200.

RESUMO

Atualmente, o câncer permanece com alta prevalência e com elevadas taxas de mortalidade no mundo. Embora amplamente estudado, a compreensão sobre sua origem, desenvolvimento e mecanismos adaptativos ainda representa um desafio significativo para os pesquisadores. Assim sendo, há uma crescente necessidade de desenvolver novas abordagens voltadas aos diagnósticos, tratamentos e profilaxias, que ofereçam melhor perspectiva e qualidade de vida aos pacientes. Nesse contexto, a microbiota intratumoral, apesar de ainda não estar totalmente estabelecida na literatura, surge como um alvo em potencial para a melhor compreensão tanto do desenvolvimento tumoral quanto para saber a sua influência em relação a possíveis tratamentos e profilaxia; pois já existem dados comprovando que alguns microrganismos podem manipular a ação dos quimioterápicos, metabolizando-os antes que sejam capazes de chegar no seu alvo principal, inutilizando a sua ação. Com os avanços nas tecnologias de sequenciamento, é possível analisar e identificar com maior precisão a diversidade e exclusividade microbiana associada a diferentes tipos de tumores, o que permite investigar as interações entre microrganismos, tumor e tratamento. Portanto, nesta revisão foi explorado brevemente a influência microbiota intratumoral em tumores colorretais, de mama, pulmonares, pancreáticos e hepáticos, além de avaliar seu potencial como possível alvo para intervenções terapêuticas e profiláticas.

PALAVRAS-CHAVE: Microbiota intratumoral, Tumor, Microambiente tumoral, Imunologia tumoral.

ABSTRACT

Currently, cancer remains with high prevalence and high mortality rates in the world. Although widely studied, understanding its origin, development and adaptive mechanisms still represents a significant challenge for researchers. Therefore, there is a growing need to develop new approaches to diagnosis, treatment and prophylaxis that offer better prospects and quality of life for patients. In this context, the intratumoral microbiota, although not yet fully established in the literature, appears as a potential target for better understanding both of tumor development and to know its influence on possible treatments and prophylaxis; because there are already data proving that some microorganisms can manipulate the action of chemotherapeutic, metabolizing them before they are able to reach their main target, rendering their action useless. With the advances in sequencing technologies, it is possible to analyze and identify more precisely the microbial diversity and exclusivity associated with different types of tumors, which allows investigating interactions between microorganisms, tumor and treatment. Therefore, in this review was briefly explored the influence of intratumoral microbiota on colorectal, breast, lung, pancreatic and hepatic tumors, as well as evaluating their potential as a possible target for therapeutic and prophylactic interventions.

1. INTRODUÇÃO

A relação humana com seu próprio microbioma destaca uma das relações mais complexas e mutuamente dependentes já vista. Compreendendo que onde há vida também existem microrganismos, cada organismo humano possui uma rica e própria microbiota residente, que difere entre os indivíduos. Essa microbiota desempenha um papel essencial nos processos fisiológicos e patológicos, incluindo a imunidade inata, regulando respostas do sistema imunológico. Além de participar da digestão, absorção e metabolização de nutrientes e medicamentos, a microbiota atua na proteção contra infecções ao funcionar como uma barreira de proteção contra microrganismos patogênicos, além de preservar a morfologia e funcionalidade das células epiteliais intestinais ⁽¹⁾. A microbiota coloniza basicamente todos os órgãos que possuem luz, como, a boca, o trato gastrointestinal, órgãos do sistema reprodutivo e pele.

Quando nos referimos à microbiota intestinal, é importante compreender que ela apresenta variações em sua composição e estado, os quais são determinados e influenciados pela condição de saúde do hospedeiro. Em condições de saúde, a microbiota encontra-se em equilíbrio, conhecido como “eubiose”. Já em condições de doença, ocorre um estado de desequilíbrio, ou “disbiose”, caracterizado pelo aumento de agentes patogênicos oportunistas ou redução de agentes comensais benéficos ou ambos ⁽¹⁾.

Alguns estudos relatam uma intensa interação entre a microbiota e o sistema nervoso, formando o chamado "eixo intestino-cérebro", que pode influenciar diretamente funções neurológicas como a memória, as emoções e o intelecto. Dessa forma, uma microbiota desequilibrada pode facilitar o desenvolvimento de doenças crônicas e processos infecciosos, além de contribuir para o surgimento de transtornos mentais, como a depressão, e doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer. Definido pela Organização Pan-Americana da Saúde como o crescimento rápido de células anormais que podem invadir partes adjacentes do corpo, o câncer foi a segunda principal causa de morte no mundo em 2018. Até 2030, estima-se que a mortalidade por câncer aumente para 2,1 milhões nas Américas⁽²⁾. Nesta perspectiva, o câncer é uma das doenças mais prevalentes e de alta mortalidade

do mundo. É multifatorial devido à combinação de fatores genéticos e ambientais que contribuem para uma ampla heterogeneidade tumoral ⁽³⁾. Tornando-se um dos principais problemas de saúde pública mundial, principalmente em países emergente e subdesenvolvidos, o câncer é um peso físico, emocional e econômico para as famílias, conseqüentemente relacionada às recentes transformações demográficas e epidemiológicas mundiais, um impedimento para o aumento da expectativa de vida global ⁽⁴⁾.

Ademais, tumores podem ser classificados como benignos ou malignos. Os tumores benignos são caracterizados por uma alta proliferação celular, mas as células mantêm as características funcionais e morfológicas do tecido original, sem comprometer o funcionamento do órgão. Já nos tumores malignos, as células tumorais podem desde células pouco diferenciadas (semelhantes às células normais do órgão) até células altamente diferenciadas, que se distanciam significativamente das características das células originais. Quando há muita diferenciação as semelhanças entre as células tumorais e as não tumorais são poucas, sendo assim, não terão a mesma funcionalidade e morfologia das células originais, propagando-se com maior facilidade para outros tecidos formando metástases, além da capacidade de produzir substâncias citotóxicas que interferem no funcionamento adequado do organismo, levando à morte ⁽⁵⁾.

A literatura já comprova que a microbiota desempenha papel essencial na manutenção da homeostase de organismos saudáveis. Diversos órgãos com contato direto com o ambiente externo, como boca, pele, trato gastrointestinal, genitália, trato respiratório, abrigam populações específicas de microrganismos que, embora fundamentais para o equilíbrio fisiológico, também influenciam processos patológicos. A microbiota pode atuar no desenvolvimento ou supressão de condições patológicas, incluindo a carcinogênese, com potencial de intensificar ou reduzir sinais oncogênicos. Esse efeito contribui para a modificação do metabolismo, promovendo um microambiente imunossupressor e predispondo o organismo a inflamação crônica. Esse estado é sustentado por várias vias de sinalização, envolvendo enzimas e metabólitos que favorecem e modulam o ambiente, propiciando a metástase e o desenvolvimento tumoral ^(6,7,47).

Com isso, abordaremos o conceito de Microbiota intratumoral que apesar de estar descrito na literatura desde meados dos anos 1980, ainda é pouco compreendido e difundido. No entanto, com os avanços na tecnologia voltada para saúde, o desenvolvimento de técnicas de sequenciamento genético possibilitou avanços nos estudos sobre tal narrativa, o que foi possível confirmar a presença e a diversidade de microbiomas para mais de 30 tipos tumorais.

Nesse contexto, a microbiota intratumoral pode interferir na resposta terapêutica do organismo frente ao tratamento antitumoral, além de atuar como biomarcador, auxiliando no aprimoramento de abordagens diagnósticas e prognósticas.

Para o desenvolvimento desta revisão foi realizada uma pesquisa bibliográfica por livros científicos e artigos científicos publicados entre os anos de 2001 à 2024 nas plataformas PUBMED, Nature, Frontiers, lilacs, Wiley online library, utilizando as palavras-chave: “Microbiota intratumoral”, “Tumor”, “Microambiente tumoral”, “Imunologia tumoral”. Todos os artigos utilizados estão no idioma inglês.

2. OBJETIVO

Essa revisão bibliográfica visa demonstrar que diferentes tipos de tumores apresentam microbiotas próprias e específicas, capazes de influenciar a progressão, patogênese e o microambiente imunológico tumoral. Além disso, propõe-se examinar o impacto da microbiota intratumoral na modulação da atividade de diferentes tipos celulares, incluindo o microambiente imunológico, e, por fim, avaliar a eficácia na utilização de antibióticos e probióticos, direcionados a microrganismos específicos da microbiota intratumoral, no tratamento de tumores.

3. MICROAMBIENTE TUMORAL

A composição tumoral não engloba apenas células cancerosas, mas também diferentes tipos e estruturas celulares que compõe seu microambiente. Essas estruturas estão relacionadas diretamente com o desenvolvimento do tumor pois, tanto auxiliam na resposta imunológica tentando controlar a sua progressão, quanto podem ser modulados e passam a atuar a favor da evolução tumoral ⁽⁹⁾.

Dentre os componentes do microambiente tumoral podem ser encontrados os seguintes tipos celulares: linfócitos T, Células NK, Linfócitos B, Macrófagos, Neutrófilos, Células Dendríticas Estromais, Endotelial, Adipócitos, célula estrelada, fibroblastos associados ao câncer ⁽⁸⁾. Dessa forma, certos tumores podem ainda apresentar uma microbiota própria, composta por populações de microrganismos — principalmente bactérias — com perfis específicos para cada tipo de tumor ⁽⁵⁾. Além disso, a microbiota intratumoral desempenha papel significativo na ocorrência, desenvolvimento e eficácia no tratamento de tumores malignos, podendo promover o desenvolvimento tumoral e impactar no resultado das terapias ⁽⁹⁾.

4. IMUNOLOGIA DO AMBIENTE TUMORAL

As células cancerosas são capazes de fazer reprogramação metabólica no ambiente, induzindo o ambiente intratumoral a um estado imunossupressor, facilitando a progressão do câncer ⁽¹⁰⁾. Essas adaptações do microambiente tumoral favorecem algumas características fenotípicas das células cancerosas, dificultando o desenvolvimento das demais células. A partir do momento que essa adaptação é estabelecida, as células cancerosas passam a retroalimentar o seu microambiente, aumentando a absorção de nutrientes, recrutando componentes pró tumorais, e necessários para a angiogênese, composição da matriz extracelular, além de criar e tolerar um ambiente ácido, o qual seria inóspito para células não mutadas ^(10,11).

No início do desenvolvimento e progressão tumoral, as células estromais e as células cancerosas experimentam um estado de hipóxia, pois a região a qual o tumor está se instalando não possui vascularização adequada para suprir os nutrientes necessários para as novas células. A hipóxia, portanto, é um fator que promove reorganizações metabólicas e é considerada um potencializador da imunossupressão. Esse ambiente hipóxico dificulta a função e a diferenciação dos linfócitos T, ao mesmo tempo que induz a migração de células T reguladoras e de células supressoras para o microambiente tumoral, contribuindo para a imunossupressão ⁽¹²⁾.

Originalmente a resposta esperada quando pensamos no contexto geral da imunologia dos tumores, é a adaptativa mediada por linfócitos T citotóxicos (CTLs). Estes linfócitos realizam a imunovigilância, são capazes de reconhecer células tumorais com potencial maligno e eliminá-las ⁽¹²⁾.

Os linfócitos T citotóxicos estão presentes não apenas na circulação sistêmica do paciente, mas também no infiltrado inflamatório associado aos tumores sólidos; Nesses casos podem ser encontrados CTLs tumor-específicos, os quais são ativados, quando a apresentação dos antígenos é realizada pelas células dendríticas localizadas no sítio tumoral, que seguirão para os linfonodos e farão a apresentação dos antígenos tumorais, estimulando a produção de linfócitos T CD8 tumor-específicos. Em alguns casos os pacientes podem não apresentar CTLs específicos pois alguns tumores são capazes de modular o sistema imunológico do paciente, atrapalhando o desenvolvimento de uma resposta eficaz ⁽¹²⁾.

Sabe-se também que as células *Natural-killer* (NK) participam do processo da imunovigilância e que macrófagos M1 quando ativados são capazes de eliminar células tumorais a partir do estímulo com interferon- γ , secretado pelos linfócitos T CD8, células T tumor-específicas e NK ⁽¹³⁾.

No contexto do microambiente tumoral, existem dois possíveis perfis fenotípicos de macrófagos, sendo eles mediados por macrófagos M1 (classicamente ativado) indicando perfil antitumoral ou M2 (alternativamente ativado), mediando uma resposta pró-tumoral, caracterizando a alternância entre as possíveis respostas Th1 ou Th2, apresentadas pelos linfócitos T. Esses macrófagos são provenientes do sangue periférico e adentram o microambiente tumoral a partir da atuação de quimiocinas tumorais, e o tipo de ativação é que definirá o fenótipo do macrófago ⁽¹⁴⁾.

Os macrófagos M1 são ativados a partir do estímulo de ligantes nos *Toll Like Receptors* (TLR), ou pela secreção de citocinas de resposta Th1. Além de serem ótimos apresentadores de antígenos, quando ativos secretam espécies reativas de oxigênio e citocinas de caráter inflamatório, como IL-6, IL-12, IL-23 e TNF- α . Por conta desse perfil, são considerados microbicidas e pró-inflamatórios, atuando de forma resistente e de "ataque" ao tumor ⁽¹⁵⁾.

Em contrapartida os macrófagos M2 atuam de forma imunossupressiva, pois perdem a função de apresentar antígenos e passam a reparar danos nos tecidos existentes, removendo *debris* e modulando a resposta imunológica do ambiente, induzindo uma tolerância imunológica. Sua resposta é de caráter Th2, estimulando a secreção de citocinas IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β e CSF-1. Além disso, são capazes de suportar o processo de angiogênese auxiliando o desenvolvimento tumoral ⁽¹⁶⁾. Os neutrófilos também podem ser polarizados e apresentar fenótipos tanto pró-tumorais quanto antitumorais, assim como os macrófagos, o tipo da resposta varia de acordo com a ativação dada pelo tumor envolvido ⁽¹⁷⁾.

Os linfócitos B diferente das demais células citadas anteriormente, são pouco presentes no microambiente, estando mais concentrados na margem do tumor e nos linfonodos próximos a região tumoral. Os poucos infiltrados no microambiente influenciam na tumorigênese, uma vez que esses linfócitos são capazes de induzir formação de estruturas linfoides terciárias dentro da região tumoral, a qual facilita a interação dos linfócitos B com os linfócitos T. Essa interação acontece a partir da apresentação de antígenos da célula B para a T, produção de anticorpos antitumorais e a secreção de citocinas como o INF- γ , IL-10 e TGF- β os quais vão induzir uma resposta citotóxica ou imunossupressiva ⁽⁸⁾.

Em contrapartida, os linfócitos B também podem apresentar resposta pro-tumoral associada ao carcinoma de células renais, câncer de mama, câncer de bexiga e próstata. Ainda não se sabe ao certo como acontece essa resposta pro-tumoral, mas alguns grupos de pesquisa já associaram a

quantidade de linfócitos B CD20 no infiltrado tumoral com uma negatividade no receptor hormonal e aumento da sobrevida do câncer de mama e no carcinoma ductal *in situ* (18,19).

As células dendríticas são consideradas células apresentadoras de antígenos profissionais (8) desempenhando papel central na ligação entre resposta imune inata e adaptativa. No contexto do ambiente tumoral, realiza a ativação de linfócitos T e ou secretar grandes quantidades de interferons tipo 1. Apesar das células dendríticas desempenharem função importante no ambiente tumoral, as células cancerosas empregam diversas estratégias para manipular o sistema imunológico, resultando em geração defeituosa de imunidade antitumoral. Esse processo suprime tanto a capacidade do sistema imunológico quanto a função das células dendríticas de induzir respostas antitumorais eficazes, contribuindo para a imunossupressão (8).

5. ORIGEM DA MICROBIOTA INTRATUMORAL

Embora a origem da microbiota intratumoral ainda não seja totalmente estabelecida na literatura, os pesquisadores vêm conseguindo sugerir cada vez mais hipóteses. A princípio, os primeiros microambientes a serem estudados foram aqueles de tumores presentes nas mucosas; como os tumores de pulmão, cólon, cervical e pancreático. Foram esses escolhidos, pois uma das hipóteses iniciais para a migração dos microrganismos do ambiente externo para o microambiente tumoral é a presença de "brechas nas mucosas" (7).

O surgimento dessas brechas pode acontecer durante o processo de angiogênese, muitas vezes esses novos vasos sanguíneos podem ter como base os próprios vasos provenientes do tecido de origem do tumor, formando assim fissuras nas mucosas e permitindo a invasão dos microrganismos da microbiota original para o ambiente intratumoral. Além disso, os microrganismos presentes nas microbiotas do paciente ou nos próprios tecidos adjacentes ao tumor podem migrar pelo sistema circulatório do paciente, a partir dos vasos sanguíneos e linfáticos para a região intratumoral (7).

Foi descrita pela literatura, baseada nas alterações observadas da microbiota durante a carcinogênese de cânceres gástricos e colorretais, o modelo bacteriano de motorista-passageiro. Esse propõe que as bactérias enterotoxigênicas *Bacteroides fragilis* e *Helicobacter Pylori*, agem como "motoristas", induzindo a tumorigênese e criando uma condição que permite a passagem e das demais bactérias oportunistas para o ambiente intratumoral e a sua colonização. Apesar do modelo descrito anteriormente referir-se apenas ao trato gastrointestinal, é possível esperar que

outros tipos de bactérias e microrganismos atuem como "motoristas" da mesma forma nos respectivos tecidos ⁽²¹⁾.

Com isso, abordaremos o conceito de Microbiota intratumoral que apesar de estar descrito na literatura desde meados dos anos 1980, ainda é pouco compreendido. No entanto com os avanços na tecnologia voltada para saúde, o desenvolvimento de técnicas de sequenciamento genético possibilitou avanço nos estudos sobre tal narrativa o que foi possível confirmar a presença e a diversidade de microbiomas para mais de 30 tipos tumorais. O perfil de microrganismos varia de acordo com o tipo de tumor e região em que estão, porém, as microbiotas possuem uma série de mecanismos parecidos, capazes de realizar a ativação de via inflamatórias a partir de estímulos nos *Toll Like Receptors*, impactando o recrutamento, maturação e a função das células do sistema imune. A bactéria *F.nucleatum*, por exemplo, promove a expressão de CCL20 nas células cancerosas induzindo a polarização de M2, aumentando a capacidade metastática do tumor ⁽²²⁾. Além disso, a liberação de metabólitos produzidos por esses microrganismos também influencia na ativação ou inativação das atividades antitumorais, pois são capazes de induzir reprogramações metabólicas, como o aumento na liberação dos ácidos graxos de cadeia curta, os quais podem aumentar as atividades antitumorais de CTLs e células CAR-T. Ademais, os microrganismos são capazes de alterar o ambiente físico-químico como alterações de pH, concentração de oxigênio e secreção de substâncias, que também modulam o comportamento das células imunes e tumorais ⁽⁴⁷⁾, o terceiro mecanismo é a inflamação constante associada a promoção do tumor, pois nesses casos acontece a infecção prolongada de um microrganismo no microambiente intratumoral e por consequência uma evasão das células imunológicas em decorrência do avanço do desenvolvimento tumoral. ^(23, 24)

À vista disso, a microbiota intratumoral é capaz de interferir no desenvolvimento natural do tumor e na resposta terapêutica do organismo ao tratamento antitumoral, além de atuar como biomarcador para o aprimoramento de abordagens diagnósticas e prognósticas ⁽²⁴⁾

6. MICROBIOTA INTRATUMORAL

Os avanços nas tecnologias de sequenciamento de alto rendimento possibilitaram analisar e identificar, com uma boa precisão a microbiota intratumoral. Sendo esta portadora de um único e heterogêneo material genético bacteriano significativamente diverso e específico para os diferentes tecidos e variando de acordo com os hábitos e modo de vida dos pacientes. Sendo assim,

mesmo com uma baixa biomassa ⁽²⁵⁾. a microbiota intratumoral é um componente crucial para um melhor entendimento do microambiente imunológico tumoral ⁽²⁴⁾.

É possível dizer que a fonte da microbiota intratumoral é múltipla. Seu desenvolvimento é atrelado a condições já pré-existentes, pode levar a danos teciduais favorecendo a entrada de microrganismos oportunistas. Foi visto certa semelhança entre bactérias de tumores e de tecidos adjacentes normais, que por sua vez, são porta de entrada para microrganismos acessarem outros tecidos⁽²¹⁾

Apesar do sistema circulatório ser considerado, muitas vezes, um local estéril, é também uma fonte potencial para a distribuição microbiana, por sua vez, dada a existência de vasos sanguíneos anormais nos tumores facilita a disseminação de microrganismos contribuindo para a formação de um quadro metastático. Além disso, a região oral também é descrita como importante fonte para a microbiota intratumoral, estando associada a colonização do câncer colorretal (CCR) e neoplasia pancreática ^(21, 24).

A microbiota está diretamente associada ao desenvolvimento do câncer, influenciando a mutagênese, modulando vias oncogênicas e regulando o sistema imunológico do hospedeiro, o que contribui para a prolongada sobrevida tumoral. Dessa forma, pode induzir danos ao DNA, ativar respostas pró-inflamatórias e vias oncogênicas, promover imunossupressão e influenciar o metabolismo de drogas antitumorais ^(21,26). Em relação à interação microrganismo – hospedeiro, o trato gastrointestinal destaca-se por abrigar a maior parte da carga microbiológica comensal do organismo humano, estabelecendo uma relação intrínseca com o hospedeiro ^(21,26, 27).

6.1 CÂNCER COLORRETAL

O câncer colorretal é um dos tipos de câncer mais comuns mundialmente, e sua taxa de sobrevida está diretamente relacionada ao estágio em que a doença é diagnosticada, destacando a importância clínica do rastreamento preventivo para melhorar a perspectiva e a qualidade de vida dos pacientes. Sabe-se que no câncer colorretal, a microbiota intestinal interfere na sinalização oncogênica, promove a inflamação e causa danos ao DNA de fita dupla, estimulando a mutagênese ⁽²⁶⁾.

A região gastrointestinal abriga uma alta biomassa microbiana que, como mencionado, pode influenciar e direcionar a progressão tumoral, alterando o ambiente ao redor para criar um microambiente favorável ao desenvolvimento do tumor. Logo, o câncer colorretal, devido a sua

localização, é de importância para a pesquisa tornando-se uma ponte para o melhor entendimento entre neoplasia-microbioma, e quais são as perspectivas para o tratamento ⁽²⁶⁾.

Seguindo assim, a bactéria *Streptococcus bovis* pode interferir no apoptose, atua na promoção da proliferação e na angiogênese, produz citocinas pró inflamatórias NF-κB, IL-1 e IL-8 e expressa COX-2. ⁽²⁸⁾

A *Fusobacterium nucleatum* no CCR apresenta-se em altas concentrações quando comparada com outras populações bacterianas e com amostras de controle. Possui mecanismos capazes de ligar e invadir células como a ligação entre sua adesina FadA com a E-caderina (glicoproteína de adesão celular dependente de cálcio das células epiteliais) ⁽²⁹⁾, e influenciar a migração de células imunes devido a sua atuação como pró-inflamatório, já que, a inflamação é consequência do estímulo do NF-κB citosólico, que ocorre quando o RIG-1 citosólico detecta RNA invasor, do *F. nucleatum* dentro da célula hospedeira. Isto posto, ainda é capaz de interagir com imunoglobulinas de células T e com TIGIT (receptor inibitório de células Natural killers e linfócitos), aumentando a imunossupressão. Ademais, é um produtor de sulfeto de hidrogênio, um composto genotóxico, ocasionando instabilidade genômica, se difunde nas células interferindo na função mitocondrial, ocasionando em hiperproliferação pela via RAS/MAPK ⁽²⁸⁾.

Algumas cepas de *Escherichia coli* são produtoras de colibactina, uma pequena molécula genotóxica, com ação de alquilação do DNA, ou seja, pode induzir o surgimento de mutações em genes supressores de tumor inibindo sua atuação, ou em oncogenes, propiciando um ambiente favorável a evolução do câncer colorretal ⁽³⁰⁾.

A Organização Mundial de Gastroenterologia estima que a *Helicobacter pylori* confere risco aumentado no desenvolvimento de CCR de 1,5-2,0%, sendo um agente cancerígeno presente na maioria dos cânceres gástricos ⁽³¹⁾, *H. pylori* possui capacidade de levar a estresse oxidativo e de induzir gastrite, algumas de suas cepas possui uma oncoproteína que é injetada nas células epiteliais, intracelularmente, sofre fosforilação e passa a ser possível se ligar e ativar a SHP2 - fosfatase e oncoproteína de células epiteliais gástricas- que sinaliza positivamente para o crescimento e motilidade celular.

No caso do estresse oxidativo, vemos que é tanto por participação bacteriana quanto por neutrófilos que acabam produzindo citocinas pró-inflamatórias, espécies reativas de oxigênio e, ainda, regulam positivamente a COX-2 ⁽²⁸⁾.

As cepas *Bacteroides fragilis enterotoxigênica* (ETBF) são produtoras de uma toxina metaloprotease, a toxina *B. fragilis* (BFT) ⁽³²⁾, possuem capacidade de atuar no desenvolvimento do CCR por meio da BFT, que interage com as células epiteliais do cólon estimulando a clivagem da E-caderina (proteína supressora de tumor), aumentando a permeabilidade celular. Pode ser encontrada em maior abundância em tecidos de CCR do que em mucosa não afetadas do intestino ⁽²⁸⁾.

O *Clostridium septicum* é uma bactéria anaeróbica residente do trato gastrointestinal, que no CCR, associa-se ao estágio avançado e neoplasia maligna. Sugere-se que não induz a carcinogênese, porém contribui para o desenvolvimento tumoral. Com sua toxina alfa, é capaz de induzir necrose como consequência da desregulação mitocondrial e destruição da membrana celular. Aliais, a toxina alfa parece capaz de influenciar a apoptose em neutrófilos, favorecendo o crescimento tumoral e bacteriano ⁽²⁸⁾.

Em síntese, a microbiota intestinal desempenha papel significativo na progressão tumoral e na formação de uma microbiota intratumoral única e diversa no CCR. Espera-se que futuras pesquisas avancem na compreensão da capacidade dos microrganismos de participar ativamente da carcinogênese, investigando seu potencial como biomarcadores e desenvolvendo métodos de análise que facilitem e acelerem o diagnóstico do câncer colorretal ⁽²⁸⁾.

6.2 CÂNCER DE PULMÃO

O pulmão é um dos exemplos de órgãos tipicamente considerados estéril, mas que abrange uma própria diversidade microbiológica, principalmente devido a sua característica de mucosa e seu grande campo de interação com o ambiente externo, fornecendo uma série de possibilidades no desenvolvimento de pesquisas e tratamentos mesmo com todos os desafios no cultivo de determinadas bactérias ⁽²⁶⁾.

Quando em disbiose pode estar relacionado ao desenvolvimento de Câncer de Pulmão (CP), sendo o segundo mais comum, favorecendo a atuação de um quadro inflamatório derivado da produção de interleucinas, dependente de Myd88 a partir de células mieloides, induzindo a ativação e proliferação de células T, que produziram IL-17. Além disso, foi demonstrado o aumento de determinadas populações nas vias aéreas no CP, como *Streptococcus e Veillonella*, o que foi

associado a regulação positiva de PI3K e ERK, como um evento que antecede a carcinogênese pulmonar ⁽²⁶⁾.

No estudo coorte de Yi Ma *et al.* foi investigado a composição do CP em estágio inicial com sobrevida livre de recorrência (RFS) curta ou longa, foi usado sequenciamento de rRNA 16S, demonstrando se a diversidade e a composição da microbiota intratumoral influência no CP, na qual, pacientes com RFS curta, a diversidade microbiana foi reduzida. Observou-se ainda, que bactérias produtoras de butirato estão relacionadas com essa redução do RFS. Em baixas concentrações, o butirato promove a proliferação celular, além de aumentar a expressão de H19 (RNA não codificante) e MMP15 e induzindo a polarização de macrófagos M2. A *Roseburia* é uma bactéria que pode promover metástases de câncer de pulmão ⁽³³⁾.

Peters *et al.* realizaram um estudo piloto na qual comparam o tecido pulmonar normal com tecido de CP, demonstrando a ligação entre a microbiota comensal com o prognóstico tumoral, além disso observaram redução na diversidade bacteriana de amostras de tumor pulmonar em comparação com amostras de tecido normal, indicando disbiose do microbioma do tumor de pulmão ⁽³⁴⁾.

Estudos anteriores, descobriu-se *Blastomyces* em abundância colonizavam tumores pulmonares. Em comparação com outros tipos tumorais, o carcinoma de células escamosas de pulmão possui o microbioma mais diverso, e pacientes deste com mutação em p53, proteína tumoral, exibem aumento considerável para *Acidovorax*, *Klebsiella* e *Anaerococcus*. Em parte, adenocarcinomas apresentaram aumento para *Acinetobacter*, *Brevundimonas* e *Propionibacterium* ⁽³⁵⁾.

Certos estudos, visando formas de intervenção, utilizaram antibióticos aerossolizados, revelando que o *Lactobacillus rhamnosus*, usado como probiótico, atua como um agente antitumoral, impedindo a implantação de tumores pulmonares ⁽³⁶⁾. Desta maneira, células epiteliais de cânceres de pulmão, apresentam *P. aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* e outros *Streptococcus spp* na composição da microbiota pulmonar, que são capazes de modular as vias de sinalização ERK e PI3K, que têm sido implicadas no desenvolvimento de câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) ⁽²⁴⁾.

6.3 CÂNCER DE MAMA

De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer, da OMS, o câncer de mama foi o tipo mais diagnosticado no mundo em 2020. No ano de 2022, tornando-se o segundo tipo mais comum de câncer com estimados 2,31 milhões de novos casos. Apesar disso, ainda é o tipo mais

comumente diagnosticado entre as mulheres e a causa mais comum de morte por câncer em mulheres, e a quarta causa mais comum de morte por câncer em geral ⁽³⁷⁾.

Como já elucidado, a disbiose intestinal está associada ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças inflamatórias, autoimunes etc., como o câncer de mama. É visto que tem potencial de contribuir com a oncogênese e progressão tumoral, além de afetar o perfil tóxico de antineoplásicos. Mesmo sendo estudada recentemente, a microbiota do tecido mamário é diversa, mas que difere entre todas as outras do organismo, é composta por Proteobacteria (filó mais abundante), Firmicutes, Actinobacteria e Bacteroides ⁽³⁸⁾.

No estudo, Straussman *et al.*, realizou a caracterização do microbioma tumoral de sete tumores sólidos para entender os efeitos de bactérias sobre as singularidades do câncer, descobriram que os tumores mamários possuíam um microbioma mais rico e diverso que todos os outros analisados ⁽²⁵⁾.

Outros estudos, constataram que gêneros como *Pseudomonas* e *Proteus* eram altamente aumentados em tecidos de cancro mamário, assim como, *Methylobacterium radiotolerans*. Já o gênero *Cladosporium* foi verificado aumentado em tecido tumoral quando relacionado a pacientes de 50 anos ou mais. Com isso, a variedade microbiana varia de acordo com o subtipo tumoral, o gênero *Bosea* aumento com a evolução e desenvolvimento tumoral ⁽³⁵⁾.

6.4 CÂNCER PANCREÁTICO

Embora o câncer pancreático, especificamente o adenocarcinoma ductal pancreático humano (PDAC), seja considerado estéril, apresenta baixa taxa de sobrevida e um prognóstico desfavorável ⁽²⁶⁾. A análise da microbiota do PDAC revelou uma diversidade microbiana distinta entre pacientes com sobrevida longa e curta, sugerindo uma interação entre a microbiota tumoral e a intestinal, além de modulação da resposta imunológica ⁽⁴⁰⁾.

Pushalkar *et al.* realizaram um estudo para verificar atuação bacteriana sobre a progressão da displasia pancreática, a inflamação é determinada como fundamental na progressão tumoral. Demonstram, ainda, a supressão inata e adaptativa como consequência da disbiose associada ao tumor. *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* e *Verrucomicrobia* foram a maioria no intestino de pacientes com PCA ⁽⁴⁰⁾.

Seguindo assim, bactérias do gênero *Lactobacillus* possuem ação probiótica, mas determinadas espécies, produtoras de indol, podem promover o crescimento tumoral, como o *Lactobacillus*

mirinus que atua no crescimento do carcinoma pancreático com a ativação da via do hidrocarboneto arila ⁽³³⁾.

Foi observado, que o PDAC pode apresentar resistência a medicamento quimioterápico, como a gencitabina quando se analisou bactérias retiradas de tumores frescos. Logo, apesar de determinadas populações de bactérias como a classe *Gammaproteobacteria*, *Malassezia globosa* entre outras favorecerem a progressão tumoral, foi visto que certas populações intratumorais como *Pseudoxanthomonas*, *Saccharopolyspora* e *Streptomyces* spp, possuem ação contrária, em que estimula a resposta antitumoral, fornecendo maior sobrevida ao paciente ⁽²⁶⁾.

6.5 CÂNCER DE HEPÁTICO

O Câncer hepático é classificado como o quarto tipo principal de causa de morte entre os cânceres ⁽⁴²⁾, sendo o sexto mais comum. Possui muitos fatores de risco como infecção crônica pelo vírus da Hepatite B (HBV) ou vírus da Hepatite C (HCV), o tabagismo, diabetes tipo 2, hepatite alcoólica etc. Como apresentado, a microbiota intestinal atua sobre a expansão tumoral, com o deslocamento desta e de seus metabólitos pela circulação. Dessa forma, o microbioma é um regulador da inflamação hepática, desintoxicação e imunidade, influenciando no desenvolvimento de doenças hepáticas, como o carcinoma hepatocelular (CHC).

Assim, no estudo realizado por Huang *et al.*, revela que em tecidos cancerosos, a quantidade de *Gammaproteobacteria* foi significativamente maior que nos tecidos normais, paciente cirróticos com CHC apresentam a família Streptococcaceae e o gênero *Lactococcus* aumentados do que em não cirróticos. Foi visto que determinados agentes microbianos estavam associados a quesitos clinicopatológicos como inflamação da cirrose, *Firmicutes*, e *Saccharimonadia*, alto volume tumoral, *Actinobacteria*. Estes mais os filos *Proteobacteria*, *Bacteroidota*, são os mais abundantes na microbiota hepática ^(40,35).

Apesar das descobertas *in vitro* sobre os microrganismos que compõem a microbioma intratumoral do CHC, ainda se faz necessidade de mais pesquisas.

TABELA 1: A tabela abaixo apresenta as correlações entre cinco diferentes tumores de importância clínica e sua composição microbiana abordando alguns de seus mecanismos de ação e influência sobre a expansão tumoral.

CÂNCER	PRINCIPAIS MICRORGANISMOS	MECANISMO	INFLUÊNCIA	REFERÊNCIAS
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Expressão de CCL20; induz a polarização de macrófagos M2; Imunossupressão de NK e Linfócitos T. Confere Resistência quimioterápica.	Progressão	<u>29, 27, 25</u>
COLORRETAL	<i>Bacteroides fragilis enteritoxigênicos</i>	Clivagem da E- caderina pela toxina <i>B. fragilis</i>	Progressão	<u>29</u>
	<i>Escherichia coli</i>	Produtora de colibactina, que alquila o DNA. Gerando mutações em oncogenes ou genes supressores de tumor.	Progressão	31 . 22, 27

		Produz citocinas pró inflamatórias NF-κB, IL-1 e IL-8 e expressa COX-2	Progressão	<u>29</u>
	<i>Streptococcus bovis</i>			
		ROS, citocinas inflamatórias, fosforilação de oncoproteína.	Progressão	<u>29</u>
	<i>Helicobacter pylori</i>			
	<i>Bifidobacterium spp</i>	-	Progressão	<u>25</u>
	<i>Thermus spp</i>	-	Progressão	<u>27</u>
	<i>Streptococcus spp</i>	Regulação		
	<i>P. aeruginosa</i>	positiva de PI3K e ERK	Progressão	27, 25
	<i>Veillonella</i>			
	<i>Legionella SPP</i>	-	Progressão	<u>27</u>
PULMONAR				
		Promove metástase tumoral.	Progressão	<u>33</u>
	<i>Roseburia</i>			
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Inibe a implantação tumoral	Depleção	<u>36</u>
	<i>Proteobacteria</i>			
	<i>Actinobacteria</i>	-	Progressão	<u>38</u>
	<i>Bacteroides</i>			
	<i>Firmicutes</i>			
MAMÁRIO	<i>Pseudomonas</i>			
	<i>Proteus</i>	-	Progressão	<u>35</u>
	<i>Methylobacterium radiotolerans</i>			

	<i>Cladosporium</i>			
	<i>Bosea</i>			
	<i>Gammaproteobacteria</i>		Progressão	
	<i>SPP</i>			
	<i>Malassezia globosa</i>		Progressão	
	<i>Pseudoxanthomonas</i>	-	Depleção	<u>27</u>
	<i>Saccharopolyspora</i>		Depleção	
	<i>Streptomyces spp</i>		Depleção	
PANCREÁTICO	<i>Proteobacteria</i>			
	<i>Actinobacteria</i>			
	<i>Fusobacteria</i>	-	Progressão	<u>41</u>
	<i>Verrucomicrobia</i>			
	<i>Lactobacillus</i>	Ação probiótica	Depleção	
		Ativação da via		
	<i>Lactobacillus mirinus</i>	Hidrocarboneto	Progressão	<u>33</u>
		Arila		
	<i>Gammaproteobacteria</i>			
	<i>Streptococcaceae</i>			
	<i>Lactococcus</i>			
	<i>Firmicutes</i>			
HEPÁTICO	<i>Saccharimonadia</i>	-	Progressão	<u>40, 35</u>
	<i>Actinobacteria</i>			
	<i>Proteobacteria</i>			
	<i>Bacteroidota</i>			

7. INFLUÊNCIA DOS MICRORGANISMOS NO TRATAMENTO E PROFILAXIA

Ao longo dessa revisão, foi amplamente abordado a influência da microbiota intratumoral na progressão e contenção do desenvolvimento de tumores. Contudo, muitos grupos de pesquisa têm

estudado a influência dos microrganismos no sucesso das terapias. Estudos já indicaram que alterações na composição da microbiota intestinal afetam a taxa de sobrevivência de pacientes com tumores pancreáticos. Isso ocorre porque a microbiota intestinal está intimamente associada à microbiota intratumoral de cânceres pancreáticos. Além disso, é possível supor que os compostos secretados pelos microrganismos que compõem essas microbiotas possam influenciar o desenvolvimento tumoral ⁽²¹⁾.

A microbiota intratumoral é capaz de interferir no efeito dos quimioterápicos, pois os microrganismos são capazes de metabolizar os componentes inativos dos fármacos, impedindo que ele atinja o tumor e seja eficaz no tratamento. Um exemplo desse mecanismo é o *Mycoplasma hyorhinis*, uma bactéria comensal capaz de metabolizar os nucleosídeos de pirimidina e influenciar nos seus efeitos. Foi analisado também que pacientes com leucemia mieloide aguda após a quimioterapia apresentavam uma instabilidade na microbiota intestinal e alta presença de *Stenotrophomonas*, a maioria dos pacientes avaliados nesse estudo desenvolveram quadros infecciosos durante e após a quimioterapia, comprovando também que a falta de uma microbiota intestinal estável também pode influenciar no bom andamento do tratamento e controle no desenvolvimento tumoral ⁽⁴³⁾.

Alguns estudos vão além da ideia de pensar nas populações de bactérias presentes no microambiente tumoral e já pensam em desenvolver bactérias de engenharia, ou seja, microrganismos manipulados em laboratórios associados a biotecnologias modernas, capazes de carrear fármacos em seu interior e se direcionarem diretamente ao alvo, nesse caso a microbiota intratumoral. Com esse avanço, o fármaco é levado diretamente em contato com as células tumorais, podendo agir de forma pontual ⁽⁹⁾.

A *Salmonella typhimurium* atenuada (*S. typhimurium*), é umas das bactérias que vem sendo amplamente estudada para esse fim. Já foi visto que a *S. typhimurium*, é capaz de se multiplicar tanto em ambientes aeróbios quanto anaeróbios, isso a torna capaz de colonizar tumores grandes e pequenos. Essas bactérias vêm sendo desenvolvidas para superar os limites encontrados pelos tratamentos já existentes como a quimioterapia e a radioterapia, pensando nisso, os pesquisadores já a desenvolveram em combinação com quimioterápicos e radioterapia, portanto, elas são capazes de detectar o ambiente tumoral, na maioria das vezes pela hipóxia presente no local, que é um bom ambiente para a proliferação bacteriana; Possuem uma melhor permeabilidade ao ambiente tumoral, uma vez que possuem motilidade e independem de uma boa vascularização para alcançar o seu alvo; É capaz de reverter o estado imunossupressor do tumor, uma vez que essas bactérias

são consideradas PAMPs (padrões moleculares associados a patógenos), são capazes de ativar a liberação de citocinas pró-inflamatórias, estimulando a migração de linfócitos T, macrófagos e células dendríticas, tornando o ambiente tumoral imunocompetente; E por fim a programabilidade é uma função fascinante, dado que é possível programá-las para que possam ser utilizadas para carrear e expressar moléculas de carga, como agentes citotóxicos, citocinas, materiais genéticos e citocinas pró-inflamatórias ⁽⁴⁴⁾.

Além dos componentes da microbiota intratumoral serem ótimos alvos para inovações terapêuticas, podem também ser utilizados como biomarcadores tumorais. Tendo em vista que a maioria dos tumores apresentam um perfil específico de microrganismos, estes quando detectados a partir de testes rápidos, podem ser um ponto de atenção interessante para a detecção precoce de algum tumor ou mesmo no caso das bactérias como a *Bacteroides fragilis enterotoxigênico*, a qual está associada ao desenvolvimento mais rápido de tumores quando presente em pacientes com colite aguda, pode ser considerada um sinal que antecede o desenvolvimento do tumor, podendo ser alvo para fármacos ou outras atitudes terapêuticas que atuem como profilaxia ^(45, 46).

8. CONCLUSÃO

Esta revisão destacou a importância de compreender a composição e o papel do microambiente tumoral, desde a sua formação até sua progressão. A partir da análise feita acerca das interações entre a composição do microambiente tumoral e as microbiotas do organismo humano, foi verificado que há alta influência das interações moleculares tanto na progressão quanto na regressão tumoral. Isso acontece, pois o ambiente tumoral favorece a colonização de microrganismos, os quais dão origem a microbiota intratumoral; esses microrganismos são capazes de modular o sistema imunológico, comportamento e o metabolismo das células tumorais, por meio de interações moleculares com receptores de membrana, liberação de citocinas pró-inflamatórias, produção e liberação de espécies reativas de oxigênio aumentando o estresse oxidativo, a ativação de oncoproteínas próprias e de células hospedeiras, além da capacidade de danificar o material genético das mesmas e impedir a ação dos mecanismos de morte celular, apoptose.

Com base nessa análise, concluímos que, embora ainda em fase exploratória, a microbiota intratumoral se mostra um alvo promissor para inovações terapêuticas no tratamento de tumores. A identificação de microrganismos com ações pró-tumorais pode permitir seu uso como

biomarcadores para a detecção precoce de tumores em diferentes estágios. Por outro lado, bactérias com potencial ação antitumoral, podem ser exploradas terapeuticamente. Além disso, considerando a diversidade microbiana hospedeira, essas bactérias podem ser utilizadas em biotecnologia para carrear biomoléculas que interferem e potencialmente reverterem o desenvolvimento tumoral, atuando diretamente sobre as células cancerosas.

9. AGRADECIMENTOS

Ao nosso orientador, Ronni Rômulo Novaes e Brito, pelo empenho dedicado à nossa formação e por toda as oportunidades oferecidas ao longo do curso e acerca não só desse trabalho, mas também da iniciação científica e de vida.

Aos nossos pais, Márcia Costa, Sérgio Torres, Márcia Leme e João Bico, aos nossos irmãos, Isabela Costa Torres e Allan Mendes Bico por toda a força, apoio e incentivo, eles que tornaram esse sonho possível.

As nossas amigas Letícia Crepaldi, Lívia Terzenov e Rafaela Espinosa por toda a parceria, cafés e conversas na escada, esses momentos fizeram a diferença e deixarão saudade.

A querida Madge Lelen Ballock, pela ajuda na escolha profissional e direcionamento ao longo desses anos.

Aos meus queridos Professores Suziley Lorenço e Saulo Diz, que me apresentaram ainda na época escolar as belezas da ciência e da Biologia.

Por fim, agradecemos a São Camilo por toda a infraestrutura e suporte oferecidos ao longo do curso.

10. REFERÊNCIAS

1. Campbell C, Kandalgaonkar MR, Golonka RM, Yeoh BS, Vijay-Kumar M, Saha P. Crosstalk between gut Microbiota and host immunity: Impact on inflammation and immunotherapy. *Biomedicines* [Internet]. 2023;11(2):294. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines11020294>
2. Câncer. Paho.org. Accessed 22 Oct 2024. Available from: https://www.paho.org/pt/topicos/cancer?https%3A%2F%2Finterno_omnihypnosis_com_b%2Fblog-hipnoterapia-relacionamento%2F=undefined
3. Azevedo MM, Pina-Vaz C, Baltazar F. Microbes and Cancer: Friends or Faux? *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 28;21(9):3115. <https://doi.org/10.3390/ijms21093115>. PMID: 32354115; PMCID: PMC7247677.
4. De Camargo Cancela F, da S de L JF, P O L M da C L F L M M de O S M. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. 2022. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>
5. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins patologia básica. 9th ed. [s.l.]: Elsevier Editora Ltda; 2013.
6. Meng, Y.-F., Fan, Z.-Y., Zhou, B., & Zhan, H.-X. (2023). Role of the intratumoral microbiome in tumor progression and therapeutics implications. *Biochimica et Biophysica Acta. Reviews on Cancer*, 1878(6), 189014. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.189014>
7. Wu, J., Zhang, P., Mei, W., & Zeng, C. (2024). Intratumoral microbiota: implications for cancer onset, progression, and therapy. *Frontiers in Immunology*, 14, 1301506. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1301506>

8. Anderson, N. M., & Simon, M. C. (2020). The tumor microenvironment. *Current Biology: CB*, 30(16), R921–R925. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.081>
9. Xu, J., Cheng, M., Liu, J., Cui, M., Yin, B., & Liang, J. (2024). Research progress on the impact of intratumoral microbiota on the immune microenvironment of malignant tumors and its role in immunotherapy. *Frontiers in immunology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1389446>
10. Su, R., Shao, Y., Huang, M., Liu, D., Yu, H., & Qiu, Y. (2024). Immunometabolism in cancer: basic mechanisms and new targeting strategy. *Cell Death Discovery*, 10(1), 1–19. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02006-2>
11. Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the definition of cancer. *Molecular Cancer Research: MCR*, 21(11), 1142–1147. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-23-0411>
12. Khosravi, G.-R., Mostafavi, S., Bastan, S., Ebrahimi, N., Gharibvand, R. S., & Eskandari, N. (2024a). Immunologic tumor microenvironment modulators for turning cold tumors hot. *Cancer Communications (London, England)*, 44(5), 521–553. <https://doi.org/10.1002/cac2.12539>
13. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular*. Rio de Janeiro: Grupo GEN; 2023.
14. Wu, K., Lin, K., Li, X., Yuan, X., Xu, P., Ni, P., & Xu, D. (2020). Redefining tumor-associated macrophage subpopulations and functions in the tumor microenvironment. *Frontiers in immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01731>
15. Jayasingam, S. D., Citartan, M., Thang, T. H., Mat Zin, A. A., Ang, K. C., & Ch'ng, E. S. (2020). Evaluating the polarization of tumor-associated macrophages into M1 and M2 phenotypes

- in human cancer tissue: Technicalities and challenges in routine clinical practice. *Frontiers in oncology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01512>.
16. Van Dalen, F. J., Van Stevendaal, M. H. M. E., Fennemann, F. L., Verdoes, M., & IJina, O. (2018). Molecular repolarisation of tumour-associated macrophages. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(1), 9. <https://doi.org/10.3390/molecules24010009>
17. World Gastroenterology Organisation (WGO). Helicobacter pylori. [Internet]. [S.l.]: WGO; [2024, outubro 22]. Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/helicobacter-pylori/helicobacter-pylori-portuguese>.
18. Galdiero, M. R., Bonavita, E., Barajon, I., Garlanda, C., Mantovani, A., & Jaillon, S. (2013). Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer. *Immunobiology*, 218(11), 1402–1410. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.06.003>
19. Sjöberg, E., Frödin, M., Lövrot, J., Mezheyeuski, A., Johansson, M., Harmenberg, U., Egevad, L., Sandström, P., & Östman, A. (2018). A minority-group of renal cell cancer patients with high infiltration of CD20+B-cells is associated with poor prognosis. *British Journal of Cancer*, 119(7), 840–846. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0266-8>
20. Mahmoud, S. M. A., Lee, A. H. S., Paish, E. C., Macmillan, R. D., Ellis, I. O., & Green, A. R. (2012). The prognostic significance of B lymphocytes in invasive carcinoma of the breast. *Breast Cancer Research and Treatment*, 132(2), 545–553. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1620-1>
21. Fu, C., & Jiang, A. (2018). Dendritic cells and CD8 T cell immunity in tumor microenvironment. *Frontiers in immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03059>
22. Xie, Y., Xie, F., Zhou, X., Zhang, L., Yang, B., Huang, J., Wang, F., Yan, H., Zeng, L., Zhang, L., & Zhou, F. (2022). Microbiota in tumors: From understanding to application. *Advanced Science*

(Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany), 9(21).
<https://doi.org/10.1002/adv.202200470>

23. Xu, C., Fan, L., Lin, Y., Shen, W., Qi, Y., Zhang, Y., Chen, Z., Wang, L., Long, Y., Hou, T., Si, J., & Chen, S. (2021). *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer metastasis through miR-1322/CCL20 axis and M2 polarization. *Gut Microbes*, 13(1).
<https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1980347>

24. Lam, K. C., Araya, R. E., Huang, A., Chen, Q., Di Modica, M., Rodrigues, R. R., Lopès, A., Johnson, S. B., Schwarz, B., Bohrnsen, E., Cogdill, A. P., Bosio, C. M., Wargo, J. A., Lee, M. P., & Goldszmid, R. S. (2021). Microbiota triggers STING-type I IFN-dependent monocyte reprogramming of the tumor microenvironment. *Cell*, 184(21), 5338-5356.e21.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.09.019>

25. Liu, W., Li, Y., Wu, P., Guo, X., Xu, Y., Jin, L., & Zhao, D. (2024). The intratumoral microbiota: a new horizon in cancer immunology. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 14.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1409464>

26. Nejman, D., Livyatan, I., Fuks, G., Gavert, N., Zwang, Y., Geller, L. T., Rotter-Maskowitz, A., Weiser, R., Mallel, G., Gigi, E., Meltser, A., Douglas, G. M., Kamer, I., Gopalakrishnan, V., Dadosh, T., Levin-Zaidman, S., Avnet, S., Atlan, T., Cooper, Z. A., ... Straussman, R. (2020). The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science (New York, N.Y.)*, 368(6494), 973–980. <https://doi.org/10.1126/science.aay9189>

27. Wong-Rolle, A., Wei, H. K., Zhao, C., & Jin, C. (2021). Unexpected guests in the tumor microenvironment: microbiome in cancer. *Protein & Cell*, 12(5), 426–435.
<https://doi.org/10.1007/s13238-020-00813-8>

28. Aacrjournals.org. The Cancer Microbiome: Recent Highlights and. [Internet]. [S.l.]: AACR; [2024, outubro 22]. Disponível em:

<https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/11/10/2378/665590/The-Cancer-Microbiome-Recent-Highlights-and>.

29. Dahmus, J. D., Kotler, D. L., Kastenber, D. M., & Kistler, C. A. (2018). The gut microbiome and colorectal cancer: a review of bacterial pathogenesis. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 9(4), 769–777. <https://doi.org/10.21037/jgo.2018.04.07>
30. Fulbright, L. E., Ellermann, M., & Arthur, J. C. (2017). The microbiome and the hallmarks of cancer. *PLoS Pathogens*, 13(9), e1006480. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006480>
31. Wilson, M. R., Jiang, Y., Villalta, P. W., Stornetta, A., Boudreau, P. D., Carrá, A., Brennan, C. A., Chun, E., Ngo, L., Samson, L. D., Engelward, B. P., Garrett, W. S., Balbo, S., & Balskus, E. P. (2019). The human gut bacterial genotoxin colibactin alkylates DNA. *Science (New York, N.Y.)*, 363(6428). <https://doi.org/10.1126/science.aar7785>
32. Sears, C. L. (2001). The toxins of *Bacteroides fragilis*. *Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology*, 39(11), 1737–1746. [https://doi.org/10.1016/s0041-0101\(01\)00160-x](https://doi.org/10.1016/s0041-0101(01)00160-x)
33. Ma, Y., Chen, H., Li, H., Zheng, M., Zuo, X., Wang, W., Wang, S., Lu, Y., Wang, J., Li, Y., Wang, J., & Qiu, M. (2024). Intratumor microbiome-derived butyrate promotes lung cancer metastasis. *Cell Reports. Medicine*, 5(4), 101488. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101488>
34. Aacrjournals.org. The Microbiome in Lung Cancer Tissue and. [Internet]. [S.l.]: AACR; [2024, outubro 22]. Disponível em: <https://aacrjournals.org/cebp/article/28/4/731/71929/The-Microbiome-in-Lung-Cancer-Tissue-and>.
35. Cao, Y., Xia, H., Tan, X., Shi, C., Ma, Y., Meng, D., Zhou, M., Lv, Z., Wang, S., & Jin, Y. (2024). Intratumoural microbiota: a new frontier in cancer development and therapy. *Signal*

Transduction and Targeted Therapy, 9(1), 1–24. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01693-0>

36. Le Noci, V., Guglielmetti, S., Arioli, S., Camisaschi, C., Bianchi, F., Sommariva, M., Storti, C., Triulzi, T., Castelli, C., Balsari, A., Tagliabue, E., & Sfondrini, L. (2018). Modulation of pulmonary Microbiota by antibiotic or probiotic aerosol therapy: A strategy to promote immunosurveillance against lung metastases. *Cell Reports*, 24(13), 3528–3538. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.08.090>
37. Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer. Fatos sobre o Câncer de Mama. [Internet]. Lyon: IARC; [Data de atualização]. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/cancer-type/breast-cancer/>.
38. Alpuim Costa, D., Nobre, J. G., Batista, M. V., Ribeiro, C., Calle, C., Cortes, A., Marhold, M., Negreiros, I., Borralho, P., Brito, M., Cortes, J., Braga, S. A., & Costa, L. (2021). Human Microbiota and breast cancer—is there any relevant link?—A literature review and New Horizons toward personalised medicine. *Frontiers in microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.584332>
39. Urbaniak, C., Cummins, J., Brackstone, M., Macklaim, J. M., Gloor, G. B., Baban, C. K., Scott, L., O’Hanlon, D. M., Burton, J. P., Francis, K. P., Tangney, M., & Reid, G. (2014). Microbiota of human breast tissue. *Applied and Environmental Microbiology*, 80(10), 3007–3014. <https://doi.org/10.1128/aem.00242-14>
40. Huang, J.-H., Wang, J., Chai, X.-Q., Li, Z.-C., Jiang, Y.-H., Li, J., Liu, X., Fan, J., Cai, J.-B., & Liu, F. (2022). The intratumoral bacterial metataxonomic signature of hepatocellular carcinoma. *Microbiology Spectrum*, 10(5). <https://doi.org/10.1128/spectrum.00983-22>
41. ([S.d.]-h). Aacrjournals.org. Recuperado 22 de outubro de 2024, de <https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/8/4/403/9768/The-Pancreatic-Cancer-Microbiome-Promotes>

42. Kanwal, F., & Singal, A. G. (2019). Surveillance for hepatocellular carcinoma: Current best practice and future direction. *Gastroenterology*, *157*(1), 54–64. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.049>
43. Bollettinosifo.it. Recuperado 22 de outubro de 2024, de <https://www.bollettinosifo.it/archivio/3440/articoli/34292/>
44. Cmj.ac.kr. Recuperado 22 de outubro de 2024, de <https://cmj.ac.kr/DOIx.php?id=10.4068/cmj.2016.52.3.173#F1>
45. Abed, J., Emgård, J. E. M., Zamir, G., Faroja, M., Almogy, G., Grenov, A., Sol, A., Naor, R., Pikarsky, E., Atlan, K. A., Mellul, A., Chaushu, S., Manson, A. L., Earl, A. M., Ou, N., Brennan, C. A., Garrett, W. S., & Bachrach, G. (2016). Fap2 mediates *Fusobacterium nucleatum* colorectal adenocarcinoma enrichment by binding to tumor-expressed gal-GalNAc. *Cell Host & Microbe*, *20*(2), 215–225. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.07.006>
46. Luu, M., Riester, Z., Baldrich, A., Reichardt, N., Yuille, S., Buseti, A., Klein, M., Wempe, A., Leister, H., Raifer, H., Picard, F., Muhammad, K., Ohl, K., Romero, R., Fischer, F., Bauer, C. A., Huber, M., Gress, T. M., Lauth, M., ... Visekruna, A. (2021). Microbial short-chain fatty acids modulate CD8+ T cell responses and improve adoptive immunotherapy for cancer. *Nature Communications*, *12*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24331-1>
47. MONTEIRO, B. BACTÉRIAS INTRATUMORAIS E ONDE HABITAM. MartinLab, 1 fev. 2023. Disponível em: <https://www.martinlab.net/post/bact%C3%A9rias-intratumorais-e-onde-habitam> . Acesso em: 30 out. 2024