

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

**JOÃO CARLOS DA SILVA
MATEUS BORGES DA SILVA**

**A BACTÉRIA *FUSOBACTERIUM NUCLEATUM* E O CÂNCER COLORRETAL:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

ALFENAS/MG

2026

**JOÃO CARLOS DA SILVA
MATEUS BORGES DA SILVA**

**A BACTÉRIA *FUSOBACTERIUM NUCLEATUM* E O CÂNCER COLORRETAL:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Medicina como parte dos requisitos para
obtenção do título de Bacharel em Medicina, pela
Universidade Federal de Alfenas.
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Tatiana Teixeira de Miranda

**ALFENAS/MG
2026**

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Silva, João Carlos da.

A bactéria *Fusobacterium nucleatum* e o câncer colorretal: uma revisão integrativa / João Carlos da Silva, Mateus Borges da Silva. - Alfenas, MG, 2026.

42 f. : il. -

Orientador(a): Tatiana Teixeira de Miranda.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) -
Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2026.

Bibliografia.

1. *Fusobacterium nucleatum*. 2. Câncer colorretal. 3. Disbiose. I. Silva, Mateus Borges da. II. Miranda, Tatiana Teixeira de, orient. III. Título.

**JOÃO CARLOS DA SILVA
MATEUS BORGES DA SILVA**

**A BACTÉRIA *FUSOBACTERIUM NUCLEATUM* E O CÂNCER COLORRETAL:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

A Presidente da banca examinadora abaixo assina a aprovação do Trabalho de Conclusão de Curso apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Medicina pela Universidade Federal de Alfenas.

Aprovada em: 12 de maio de 2026

Prof.^a Dra. Tatiana Teixeira de Miranda
Universidade Federal de Alfenas

Prof.^a Dra. Evelise Aline Soares
Universidade Federal de Alfenas

Prof.^a Anelena Moretto Salomão
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura:  Documento assinado digitalmente
TATIANA TEIXEIRA DE MIRANDA
Data: 14/05/2026 14:53:12-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

RESUMO

Fusobacterium nucleatum, bacilo gram-negativo, é amplamente conhecido na área das ciências odontológicas por ser membro da microbiota oral e se relacionar com a doença periodontal. Todavia, alguns artigos disponíveis na literatura médica apontaram que indivíduos com câncer colorretal possuíam níveis aumentados dessa bactéria na região supracitada, permitindo, dessa forma, questionar-se acerca de uma possível relação de causa-consequência entre neoplasia e colonização fusobacteriana. Destarte, analisar tal possível relação constitui o objetivo principal desta revisão integrativa. Para isso, foram utilizadas as bases de dados “PubMed” e “SciELO”, e os descritores “*Fusobacterium nucleatum*” e “Colorectal Cancer”, associados por intermédio do operador booleano “AND”. Foram incluídos artigos gratuitos, ensaios clínicos, ensaios randomizados e revisões. Excluíram-se artigos pagos e que não contemplassem os descritores selecionados. Assim, embora sugira-se que haja heterogeneidade dos resultados, há uma tendência que aponta para a confirmação da hipótese pesquisada. Nesse sentido, salienta-se que a falta de um grande contingente de estudos científicos, devido à temática ser recente, dificulta a análise. Soma-se também a falta de pesquisas envolvendo pacientes brasileiros. Apesar destes entraves, os artigos analisados evidenciaram, de fato, haver uma relação entre o surgimento do câncer colorretal e a presença da espécie em questão.

Palavras-chave: *Fusobacterium nucleatum*; câncer colorretal; disbiose.

ABSTRACT

Fusobacterium nucleatum, a gram-negative bacillus, is widely known in the field of dental sciences for being a member of the oral microbiota and related to periodontal disease. However, some articles available in the medical literature pointed out that individuals with colorectal cancer had increased levels of this bacteria in the aforementioned region, thus allowing us to question about a possible cause-consequence relationship between neoplasia and fusobacterial colonization. Therefore, we aimed to analyze this possible relationship in this integrative review. For this, the “PubMed” and “SciELO” databases were used, and the descriptors “*Fusobacterium nucleatum*” and “Colorectal Cancer”, associated using the Boolean operator “AND”. Open access papers, clinical trials, randomized trials and reviews were included. Paid articles and articles that did not include the selected descriptors were excluded. Thus, although it appeared that there was heterogeneity in the results, there is a trend that points to confirmation of the researched hypothesis. In this sense, it is noteworthy that the lack of a large number of scientific studies, due to the topic being recent, makes analysis difficult. There is also a lack of data involving Brazilian patients. Despite these obstacles, the articles analyzed showed, in fact, that there is a relationship in the emergence of colorectal cancer by the species in question.

Keywords: *Fusobacterium*; *nucleatum*; colorectal cancer; dysbiosis.

LISTA DE ABREVIATURAS

APC	Gene Polipose Adenomatosa <i>Coli</i>
CA 19-9	Antígeno do Câncer 19-9
CCR	Câncer colorretal
CEA	Antígeno Carcinoembrionário
CEACAM-1	Molécula de Adesão Celular Relacionada ao Antígeno Carcinoembrionário 1
cFadA	Complexo Maduro da Exotoxina Adesina A <i>Fusobacterium</i>
CFTR	Regulador da Condutância Transmembrana da Fibrose Cística
CIN	Via de Instabilidade Cromossômica
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ENaC	Canal Epitelial Apical de Sódio
FadA	Exotoxina Adesina A <i>Fusobacterium</i>
Fap2	Proteína de Adesão do <i>Fusobacterium 2</i>
FGF	Fator de Crescimento Fibroblástico
FIP	Proteína Imunossupressora Fusobacteriana
FomA	Proteína A de Membrana Externa de <i>Fusobacterium</i>
Gal-GalNAc	D-galactose- β (1–3)-N-acetil-D-galactosamina
GALT	Tecido Linfático Associado ao Intestino
GSK3- β	Glicogênio Sintase Quinase 3 beta
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
LPS	Lipopolissacarídeo
MAPKA	Proteína Quinase Ativada por Mitógenos
mFadA	Exotoxina Madura Adesina A <i>Fusobacterium</i>
MSI	Via de Instabilidade de Microsatélites
MMP-9	Metaloproteína de Matriz 9 Sérica
NK	Natural Killer
NKCC	Cotransportador Sódio-Potássio-Cloreto
NOD	Domínio de Oligomerização Ligante a Nucleotídeos
PAMP	Padrão Molecular Associado aos Patógenos
PTGS2	Prostaglandina-Endoperóxido Sintase 2
RadD	Proteína de Regulação da Adesão e Diferenciação

LISTA DE ABREVIATURAS

RNA	Ácido Ribonucleico
SCFA	Ácidos Graxos de Cadeia Curta
TGI	Trato Gastrointestinal
TIGIT	Imunorreceptor de Células T com Domínios Ig e ITIM
TLR	Receptor Toll-Like
Tp53	Proteína de Tumor 53
UFCs	Unidades Formadoras de Colônias
VEGF	Fator de Crescimento Vascular Endotelial

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
1.1	ASPECTOS HISTOFISIOLOGICOS DO CÓLON E RETO.....	8
1.2	MICROBIOTA/MICROBIOMA DO CÓLON E DO RETO NA SAÚDE.....	10
1.3	<i>FUSOBACTERIUM NUCLEATUM</i>	12
1.4	ASPECTOS BIOQUÍMICOS RELACIONADOS AO <i>F. NUCLEATUM</i>	13
1.5	COMPONENTES MOLECULARES RELACIONADOS AO <i>F. NUCLEATUM</i>	14
1.6	EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO.....	15
1.7	CARCINOGENESE.....	17
1.8	RELAÇÃO DO <i>F. NUCLEATUM</i> E CCR.....	17
1.9	POSSIBILIDADES DE TRATAMENTO DO CCR.....	22
1.10	PROGNÓSTICO.....	23
1.11	BIOMARCADORES DO CCR.....	24
2	JUSTIFICATIVA.....	24
3	OBJETIVOS.....	25
3.1	OBJETIVO GERAL.....	25
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
4	METODOLOGIA.....	26
5	RESULTADOS.....	27
6	DISCUSSÃO.....	28
6.1	ASPECTOS GERAIS DA RELAÇÃO <i>FUSOBACTERIUM NUCLEATUM</i> E CÂNCER COLORRETAL.....	25
6.2	PRINCIPAIS ACHADOS.....	29
6.3	DESAFIOS E AVANÇOS.....	30
7	CONCLUSÃO.....	31
	REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS HISTOFISIOLOGICOS DO CÓLON E RETO

A região colorretal, parte final do intestino grosso, é uma área rica em componentes que contribuem para a manutenção da homeostase (MOORE; DALLEY; AGUR, 2018). Macroscopicamente, é desprovida de vilosidades e de pregas (estas exceto em região retal) (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2023).

Por outro lado, histologicamente, ela é subdividida em camadas. A princípio tem-se a mucosa, que, microscopicamente, é a camada localizada na porção que está mais próxima do lúmen do trato gastrointestinal (TGI). Esse estrato é formado, sobretudo, por enterócitos que possuem microvilosidades curtas e irregulares em sua membrana apical (ABRAHAMSOHN, 2023). Eles se organizam justapostos entre si, o que forma um tecido epitelial simples colunar, em virtude da presença de estreitas junções de adesão mediadas, sobretudo, pela e-caderina, que veda os espaços intercelulares (KIERSZENBAUM; TRES, 2021). Nesse sentido, cabe destacar que alguns microrganismos, principalmente o *Fusobacterium nucleatum*, selecionam tais proteínas como alvo de interação a fim de adentrar no interior dos tecidos e gerar consequências maiores, como o dano tissular (KUDRA *et al.*, 2023). Somado a isso, contempla-se, também, a presença de células calciformes secretoras de muco, cuja população aumenta à medida que avança rumo ao canal retal; e as criptas de Lieberkühn, visualizadas em toda a extensão da camada mucosa (ROSS; PAWLINA; BARNASH, 2021). Em continuidade, são verificadas células enteroendócrinas e células-tronco multipotentes, essas últimas sendo localizadas na porção inferior das criptas supracitadas, compondo a zona proliferativa, a partir da qual se movem para a zona de diferenciação, onde ocorre a maturação estrutural e enzimática, cuja função é renovar a população de células funcionais (ABRAHAMSOHN, 2023).

Além disso, tem-se a lâmina própria da camada mucosa, localizada subjacente à camada descrita anteriormente, cuja função é conectar a camada mucosa à submucosa (KIERSZENBAUM; TRES, 2021). Ela é composta de tecido conjuntivo frouxo, extremamente celularizado, com uma grande população de células linfoides e nódulos, que, comumente, estendem-se até a região da submucosa – esta é constituída por tecido conjuntivo denso não modelado rico em vasos sanguíneos e linfáticos, placas de tecido adiposo e plexo nervoso submucoso (plexo de Meissner)

(ROSS; PAWLINA; BARNASH, 2021). Destarte, o conjunto desses componentes linfoides formam o tecido linfático associado ao intestino (GALT) que funciona como um componente próprio do sistema imune aplicado à região intestinal, atuando contra substâncias tóxicas e microrganismos possivelmente patogênicos (IONESCU *et al.*, 2023).

A camada muscular, disposta circunscritamente, é constituída por duas túnicas: a camada muscular interna, disposta circularmente, e a camada muscular externa, cujas fibras são dispostas longitudinalmente – e se unem para originar as tênias do cólon: três bandas longitudinais espessas. Localizada entre esses estratos, encontra-se uma camada delgada de tecido conjuntivo contendo o plexo nervoso mioentérico (plexo de Auerbach). Por fim, tem-se a camada serosa ou adventícia, que, nas porções livres do cólon, é caracterizada por protuberâncias pequenas pedunculadas formadas por tecido adiposo (WANG *et al.*, 2021).

Funcionalmente, a região colorretal está adaptada a exercer as funções de absorção de água e eletrólitos, e produção de muco (MANTORO-HUGUET; BELLOC: DOMÍNGUEZ-CAJAL, 2021). Em relação à absorção, tal processo pode ser explicado através dos íons sódio, cloreto e bicarbonato. Inicialmente, o íon cloreto, encontrado no meio extracelular, desloca-se para o citosol dos enterócitos, por meio do contratransporte de íons bicarbonatos, mediado pelo transportador NKCC (KOEPPEN; STANTON, 2018). Posteriormente, o cloreto chega ao lúmen, ao adentrar o canal CFTR. Assim, forma-se um elevado gradiente de concentração envolvendo esse íon no meio luminal (SILVERTHORN, 2017).

Em seguida, por diferença de concentração, o cloreto penetra, novamente, nos enterócitos, por auxílio do transportador NKCC apical. Esse processo é extremamente importante, dado que o íon bicarbonato trocado neutraliza os ácidos produzidos pela microbiota intestinal, como o ácido láctico e ácido butírico (HALL, J.; HALL, M., 2021). No interior da célula, o cloreto gera um gradiente eletroquímico envolvendo os íons sódio, os quais entram na célula por meio dos canais ENaC ou do simporte Na^+/Cl^- . Conseqüentemente, o sódio torna o interior dos enterócitos um meio hiperosmótico em relação ao lúmen intestinal, promovendo o deslocamento da água para o interior dessas células (SILVERTHORN, 2017).

Finalmente, o muco observado nessa porção final do TGI pode ser dividido em duas camadas. O estrato mais próximo das células intestinais é mais denso, estéril e desempenha certa proteção no avanço de infecções. Já a camada externa é o estrato

no qual a microbiota reside livremente, sendo mais fluida (PARK; EUN; HAN, 2018). Essa divisão no muco colorretal tem papel crucial na prevenção de patogêneses envolvendo doenças dessa região, e distúrbios nessa configuração proporcionam o acometimento do epitélio (AZZOUZ; SHARMA, 2023).

1.2 MICROBIOTA/MICROBIOMA DO CÓLON E DO RETO NA SAÚDE

O ser humano possui dentro de si uma enorme variedade de microrganismos, incluindo bactérias, fungos, vírus e arqueias, sobretudo no segmento colorretal do intestino grosso, os quais interagem constantemente com as células. A gênese dessas interações ocorre imediatamente após o nascimento do neonato e se estende por todas as faixas etárias, influenciando na determinação do estado de saúde-doença do indivíduo (MILANI *et al.*, 2017).

Antes de dar mais detalhes sobre este tópico, é necessária a compreensão de alguns conceitos. Um microbioma se refere ao conjunto de genomas coletivos em um ambiente particular, não se limitando a seres vivos de mesmos reinos, ao passo que a microbiota diz respeito ao conjunto de comunidades microbianas (MARCHESI *et al.*, 2016). Assim, tem-se que a região colorretal é bastante plural no que se refere à variedade de formas de seres vivos residentes, abrigando microrganismos eucariotos, como alguns fungos da classe *Saccharomycetes* e algumas espécies do gênero *Pneumocystis* (CHENG; LING; LI, 2020); alguns parasitos, como algumas espécies do gênero *Entamoeba* (NEVES *et al.*, 2021); alguns vírus, e procariotos, os quais representam a maior fração numérica das espécies identificadas (QIU *et al.*, 2022). Cabe ressaltar que diversos estudos realizados, como o de Strandwitz (2018), Adak e Khan (2019), Bartolini *et al.* (2020) e Angulo *et al.* (2023) atestaram que essa pluralidade de microrganismos não somente participa da manutenção do processo de saúde imunológica e metabólica, mas também está envolvida com o desenvolvimento e instauração de doenças do sistema nervoso entérico e central, como distúrbios comportamentais e de motilidade.

A microbiota intestinal é constituída por uma densidade bacteriana de, aproximadamente, 10^{12} UFC/mL/pessoa, disposto em mais de 150 gêneros distintos, os quais são o foco desta revisão, posto que estão em constante interação com o *Homo sapiens* (ADAK; KHAN, 2019). Os filos *Firmicutes* e *Bacteroides* possuem grande relevância nesse cenário, uma vez que, somados representam mais de 90%

de todos os procariotos encontrados nessa localidade; e os 10% restantes correspondem aos filos *Actinobacteria*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia* (QIU *et al.*, 2022).

Além de diversa, a microbiota tem um arranjo muito particular, sendo dividida em bactérias que se encontram livres no lúmen e as que residem sobre a mucosa intestinal, interagindo diretamente com o estrato externo do muco colorretal (ADAK; KHAN, 2019). O primeiro grupo é constituído pelas seguintes espécies: *Streptococcus* sp., *Enterococcus* sp., *Escherichia coli*, *Shigella* sp. entre outros. Já o segundo, possui como representantes: *Clostridium* spp., *Lactobacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Akkermansia* spp e *F. nucleatum* (CHECA-ROS *et al.*, 2021).

A microbiota, por sofrer interferência de fatores genéticos e ambientais, possui uma constituição singular e variável de microrganismos para cada pessoa (BIBBÒ *et al.*, 2016). Essa variabilidade interindividual torna possível, desse modo, a ocorrência, no meio intestinal, de diversas reações essenciais ao microbioma. De maneira ilustrativa, tem-se a reação de fermentação de substratos não digeríveis, como fibras alimentares e muco intestinal endógeno - cujo resultado gera produtos importantes (a exemplo, o ácido butírico) para a manutenção da simbiose do microbioma - que, por sua vez, possibilita a estabilidade do estado de homeostase do hospedeiro (VALDES *et al.*, 2018).

Infere-se, portanto, a influência do microbioma e da microbiota na modulação da saúde do hospedeiro (MARCHESI *et al.*, 2016). Exemplo disso são os estudos de Tilg *et al.* (2018), Li *et al.* (2016) e Nosho *et al.* (2016), os quais observaram disbiose no câncer colorretal (CCR) evidenciada pelo aumento de determinadas populações, como *Streptococcus bovis*, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* e, especialmente, *F. nucleatum*. Prova disso são os estudos de Li, Shen e Xu (2022) – o qual verificou que cerca de 87.1% dos casos de CCR analisados (n = 101) cursaram com um aumento de *F. nucleatum* –, Rye *et al.* (2022) – o qual revelou que cerca de 43% dos pacientes analisados (n = 42) tinham aumento das concentrações da bactéria – e Koliarakis *et al.* (2024) – o qual destacou que cerca de 35% dos pacientes (n = 25) possuíam disbiose envolvendo o aumento da bactéria em questão –, os quais demonstraram, assim, que o processo de oncogênese colorretal se relaciona com maiores níveis populacionais desse microrganismo.

1.3 FUSOBACTERIUM NUCLEATUM

Devido à importância no âmbito da saúde humana e da agricultura, diversas espécies de microrganismos foram, tradicionalmente, alvo de estudos por décadas. Seguindo esse viés, num contexto atual, alguns filos bacterianos adentraram nesse rol de destaque, como o *Fusobacteria*, o qual inclui espécies residentes da cavidade oral, TGI e trato urogenital de indivíduos humanos (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017). Esse filo se subdivide em duas famílias: *Leptotrichiaceae*, que inclui *Leptotrichia* spp., *Sneathia* spp., *Sebaldella* spp. e *Streptobacillus* spp.; e *Fusobacteriaceae*, o qual abarca *Psychrilyobacter* spp., *Ilyobacter* spp., *Propionigenium* spp., *Cetobacterium* spp. e *Fusobacterium* spp. (APOLONIO, 2018).

F. nucleatum, uma das espécies do gênero *Fusobacterium* spp., é classificado como um bacilo fusiforme, anaeróbio, Gram-negativo, geralmente imóvel e não formador de esporos (FAN *et al.*, 2022). É uma bactéria “adesiva”, na medida que produz certa variedade de adesinas - proteínas que desempenham função de adesão celular, ligando-se, desse modo, a bactérias de outras espécies, células epiteliais, células endoteliais, polimorfonucleares, eritrócitos, fibroblastos e células Natural Killer (NK) (WANG *et al.*, 2021).

Na região oral, *F. nucleatum* é encontrada sobre a face dorsal da língua e sob as gengivas (ALON-MAIMON; MANDELBOIM; BACHRACH, 2022). Ela participa na formação do biofilme dental, atuando como ponte de suporte, uma vez que suas moléculas de membrana conectam colonizadores primários aos secundários (SHI *et al.*, 2023). Nesse sentido, vale ilustrar algumas dessas interações exercidas pela bactéria, como sua ligação, via Proteína de Regulação da Adesão e Diferenciação (RadD), a *Streptococcus mutans* e *Candida albicans* e, via Proteína de Adesão do *Fusobacterium 2* (Fap2), à *Porphyromonas gingivalis* (BRENNAN; GARRETT, 2019). Isso acontece em virtude de seu formato alongado, que permite uma maior facilitação de conexões interbacterianas, garantindo, assim, a estruturação de um biofilme polimicrobiano em formato rendiforme, repleto de interações interespecíficas (ALON-MAIMON; MANDELBOIM; BACHRACH, 2022). Ademais, salienta-se que ela é um dos patobiontes que crescem durante a disbiose que precede a doença periodontal, auxiliando espécies-chave a interromper a homeostase local (FAN *et al.*, 2022). Outrossim, alguns estudos, como os de Lee *et al.* (2019) e Wang *et al.* (2024), têm

evidenciado que essa bactéria é a espécie mais prevalente em doenças extraorais, o que permite caracterizá-la como um patógeno oportunista.

Todavia, *F. nucleatum* não é apenas encontrada na cavidade bucal, mas também na região colorretal, embora seja menos frequente, sob a camada de muco externo e, em alguns indivíduos com CCR, aderido – ou no interior – ao epitélio (WANG *et al.*, 2021). Nesses pacientes, observa-se um número aumentado desses microrganismos (CHEN *et al.*, 2022). Essa migração transregional pode ser explicada por dois mecanismos diferentes. O primeiro deles, menos comum, é a migração pelo TGI mediante a deglutição de bacilos, os quais resistem às secreções digestivas e se deslocam até se depositarem na região colorretal (WU *et al.*, 2019). O segundo modelo consiste na disseminação via hematogênica, que se inicia pelo adentramento nos vasos sanguíneos da região periodontal lesionada após pequenas hemorragias, com posterior distribuição sistêmica, por diversos locais do corpo, até chegar na região de interesse (OU *et al.*, 2022). Porém, vale salientar que a bactéria *F. nucleatum* apenas consegue migrar e resistir ao ambiente colorretal se houver disbiose das espécies reguladoras locais, na medida que seu crescimento é inibido por tais microrganismos, seja por competição interespecífica, seja pela liberação de moléculas antimicrobianas específicas para *F. nucleatum* (APOLONIO, 2018).

1.4 ASPECTOS BIOQUÍMICOS RELACIONADOS AO *F. NUCLEATUM*

A bactéria *F. nucleatum* possui um metabolismo simples. Por estar alojada em uma região de alta disponibilidade nutricional, *F. nucleatum* obtém facilmente seus combustíveis energéticos (FAN *et al.*, 2022). Uma das principais reações metabólicas realizadas pela espécie é a conversão do aminoácido cisteína a ácido sulfídrico, produto que estimula a proliferação de células cancerosas (WANG *et al.*, 2021). Ademais, como principal fonte energética, essa bactéria degrada monossacarídeos a ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o ácido butírico, ácido acético e ácido propanóico (VALDES, 2018).

O ácido butírico desempenha papéis benéficos e maléficos a depender da quantidade. Em valores normais, torna-se substrato energético para os colonócitos, que desempenham papel anti-inflamatório e induzem a apoptose de células cancerígenas no cólon (SHI *et al.*, 2023). Outros efeitos benéficos incluem a ativação da gliconeogênese intestinal e manutenção da homeostase da glicose (VALDES,

2018). No entanto, em excesso, além de diminuir o pH intestinal, tal molécula age como um potencial indutor apoptótico de macrófagos e linfócitos (WU; LI; FU, 2019), bem como um agente proliferador epitelial (BIONDI; BASILE; VACANTE, 2021).

O acetato e propionato também apresentam papéis importantes nesse contexto. O primeiro, enquanto produto final da fermentação do *F. nucleatum*, pode ser condensado em ácido butírico por outras bactérias, contribuindo para a harmonia do microbioma intestinal (ZHANG; CAI; MA, 2018). O segundo, com eficácia reduzida, atua de maneira similar ao ácido butírico, induzindo a apoptose de células colônicas pré-cancerosas (VALDES, 2018). Contudo, tais metabólitos também desempenham papéis maléficos quando produzidos em excesso, como é observado no CCR associado ao aumento das populações de *F. nucleatum*, sendo considerados, nesse sentido, como oncometabólitos – relevantes à progressão do CCR (YU *et al.*, 2024).

1.5 COMPONENTES MOLECULARES RELACIONADOS AO *F. NUCLEATUM*

O *F. nucleatum* apresenta componentes moleculares que são importantes para os processos de interação interespecífica com outros microrganismos e de patogênese de algumas condições clínicas, como o CCR, no qual atuam como fatores de virulência (DATORRE *et al.*, 2021).

Por ser uma bactéria Gram negativa, o *F. nucleatum* conta com lipopolissacarídeo (LPS) em sua membrana externa (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017). Essa molécula possui um alto potencial pró-inflamatório, posto que é considerado um Padrão Molecular Associado aos Patógenos (PAMP), que, ao se ligar ao Receptor Toll-like 4 (TLR4), desencadeia um processo inflamatório, além de ativar a via Wnt/ β -catenina – via essa que possibilita a proliferação de células cancerosas (LI; SHEN; XU, 2022). Destarte, como outras bactérias Gram negativas, o *F. nucleatum* é capaz de liberar vesículas extracelulares ou vesículas de membrana externa, que contêm, como proteína de superfície membranar, a Proteína A de Membrana Externa de *Fusobacterium* (FomA), que, ao se ligar aos TLR2 dos enterócitos, promove a ativação de vias necróticas (WANG *et al.*, 2024).

A exotoxina Adesina A *Fusobacterium* (FadA) tem alto potencial carcinogênico e é considerada o principal fator de virulência. É encontrada em duas formas: pré-FadA, não secretado, com 129 aminoácidos, e mFadA, maduro e secretado, contando com 111 aminoácidos (HAN, 2015). Ambas se combinam em um complexo de

atividade – denominado cFadA – que é internalizado e ancorado à membrana celular interna, da qual se projeta através da membrana celular externa (CHOI, E.; MURRAY; CHOI, S., 2023). Nesse sentido, cFadA é capaz de interagir e se ligar com os domínios EC5 das caderinas endoteliais vasculares (DATORRE *et al.*, 2021). Desse modo, por similaridade entre as caderinas endoteliais vasculares e as epiteliais, a cFadA consegue se ligar, também, ao domínio EC5 da molécula de adesão celular e-caderina – um potente supressor de tumor (PIGNATELLI *et al.*, 2023).

Outrossim, a Fap2 é uma lectina que representa a maior molécula presente na membrana externa dessa bactéria. Atua como fator de virulência, uma vez que é capaz de se ligar ao Imunorreceptor de Células T com Domínios Ig e ITIM (TIGIT), presente em algumas células T e NK que regula a imunidade mediada por células T. Essa interação permite uma evasão imune tumoral (NOSHO *et al.*, 2016). Além disso, a Fap2 realiza ligação com o polissacarídeo D-galactose- β (1–3)-N-acetil-D-galactosamina (Gal-GalNAc) – o qual é superexpresso em adenocarcinomas colorretais e tumores metastáticos (PIGNATELLI *et al.*, 2016).

Ademais, outras moléculas também se fazem importantes. Sob destaque, têm-se: a proteína RadD, localizada na membrana externa, que atua como adesina inibida por arginina, sendo necessária para a comunicação e adesão arquitetural entre espécies (NOSHO *et al.*, 2016); a Molécula de Adesão Celular Relacionada ao Antígeno Carcinoembrionário 1 (CEACAM-1), que também se liga ao TIGIT (LEE *et al.*, 2019); e a Proteína Imunossupressora Fusobacteriana (FIP), uma exotoxina que inibe o ciclo celular das células T do hospedeiro, impedindo sua divisão (RAISCH *et al.*, 2016).

Por fim, salienta-se o papel dos microácidos ribonucleicos (mRNA). Yang e Ji (2019) verificaram que certos patógenos, incluindo o *F. nucleatum*, conseguem regular a expressão dessas moléculas, o que promove uma regulação/modulação positiva do microRNA-21, que atua não somente ativando a sinalização via TLR4, mas também aumenta os níveis de interleucina 10 e prostaglandina E2, moléculas capazes de suprimir a imunidade adaptativa antitumoral mediada por células T.

1.6 EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

O câncer é um problema de saúde a nível global que representa uma grande preocupação para a saúde pública, visto que afeta um grande contingente

populacional todos os anos (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2023). Nesse sentido, a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2018) revelou que a quantidade de casos diagnosticados naquele ano passava de 18 milhões, em todo o planeta, e que o número de óbitos registrados chegava a 9,6 milhões. Dentre os tipos de cânceres existentes, ressalta-se o de cólon e reto, que corresponde ao terceiro mais incidente a nível mundial (OMS, 2022).

Dos cânceres mais prevalentes no Brasil, o CCR ocupa a quarta posição, sendo precedido pelos cânceres de pele não melanocítico (primeiro lugar), mama (segundo lugar) e de próstata (terceiro lugar) (SANTOS *et al.*, 2023). O CCR é um tipo muito singular de câncer, visto que apresenta importantes contrastes epidemiológicos, urgindo citar alguns indicadores a fim de caracterizar seu perfil epidemiológico. A taxa de incidência do CCR, em homens, é de 20,78 a cada 100.000 habitantes, enquanto que, em mulheres, esse número corresponde a 21,41 a cada 100.000 habitantes, o que demonstra um maior acometimento em indivíduos do sexo feminino ao masculino (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2022). Tal contraste persiste também nas projeções envolvendo o triênio 2023-2025: estima-se o surgimento de 45.630 novos casos ao longo dos anos supracitados, 23.660 sendo desenvolvidos por mulheres e os 21.970, por homens (SANTOS *et al.*, 2023). Ademais, isso também se reflete no que se refere ao aspecto regional, visto que a região sudeste do país domina o número de casos, com 12.660, representando cerca de 57% do total (INCA, 2022). No quesito idade, o CCR acomete, mormente, indivíduos acima dos 50 anos numa proporção de até 90% dos casos nesta faixa etária; quando abaixo disso, a proporção decresce vertiginosamente indo para os 6% (SANTOS *et al.*, 2023).

Por fim, analisa-se o número de óbitos envolvendo o CCR. Nesse sentido, no triênio 2020-2022 – último triênio disponível encontrado no “Atlas On-line de Mortalidade por Câncer” –, houve cerca de 60 mil mortes no Brasil ao longo desse período, sendo 30.273 em homens e 30.342, em mulheres (INCA, 2024).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do CCR são a idade igual ou acima de 50 anos, o sedentarismo, o excesso de gordura corporal (sobrepeso e obesidade) e os hábitos alimentares. Quanto ao estilo alimentar, ressalta-se que o problema está associado a dietas que envolvem grande quantidade de carne vermelha e outras carnes processadas – os embutidos – em detrimento da pobre ingestão de frutas, vegetais e outros alimentos que contenham fibras (INCA, 2022).

1.7 CARCINOGENESE

Uma neoplasia se refere a um evento biológico que conta com proliferação celular anormal, descontrolada e autônoma, em virtude de alterações genéticas que regulam a divisão celular e sua diferenciação (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2023). As neoplasias podem ser classificadas como benignas e malignas e, no caso dessas últimas, são sinônimos de cânceres (BRASILEIRO, 2021). Cânceres têm como característica adicional a capacidade de invadir os tecidos adjacentes ao sítio primário, além de metastizar, isto é, disseminar-se para outros tecidos e órgãos via hematogênica e/ou linfática (KUIPERS *et al.*, 2015). Normalmente, as células mantêm certo equilíbrio no que se refere à divisão celular, via mitose, e a morte celular, via apoptose, resultando em uma população celular constante (KIERSZENBAUM; TRES, 2021). Além disso, ressalta-se que tal balanço é uma atividade que depende da atuação coordenada de várias proteínas codificadas por diversos genes, os quais controlam os processos supracitados em resposta a estímulos internos e externos (NUSSBAUM; MCINNES; WILLARD, 2016). Desse modo, distúrbios do crescimento, a exemplo do câncer, interferem nessa harmonia (BRASILEIRO, 2021).

A carcinogênese é o processo dinâmico sequenciado em etapas, cujo início se baseia em danos genéticos (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2023). A iniciação é a primeira fase, a qual envolve alterações genéticas que alteram a responsividade celular na medida que propiciam uma multiplicação avançada (LOPEZ; BLEICH; ARTHUR, 2021). É nessa fase que ocorre a transformação dos proto-oncogenes – isto é, genes constitutivamente presentes no material genético das células normais – em oncogenes, genes normalmente não expressos, mas que, em células mutadas, são capazes de gerar crescimento celular exacerbado, desordenado e autônomo (BROWN, 2021). Os produtos formados a partir dos oncogenes são diversas oncoproteínas associadas a uma gama de funções celulares que se fazem essenciais para a ocorrência do câncer, como as vias de crescimento, divisão e morte celular programada (GANESH; MASSAGUÉ, 2021).

Nesse sentido, cabe salientar que há uma classificação para os tipos de mutações genômicas associadas a esse processo, sendo: mutação iniciadora, capaz de gerar a célula precursora, que apresenta características potencialmente malignas; mutação condutora adicional, responsável pela aquisição de características

essenciais à sustentação do câncer; e mutação adicional, relacionada à evolução genética posterior (BRASILEIRO, 2021). Além disso, alterações epigenéticas, como distúrbios no processo de metilação do material genético ou na composição das histonas, também apresentam contribuições para o caráter maligno das células cancerosas (ILANGO *et al.*, 2020). Como resultado da soma das alterações genéticas e epigenéticas, percebe-se um conjunto de propriedades biológicas comuns das células cancerosas, dentre as quais, tem-se: evasão de supressores do crescimento; inflamação promotora de tumores; ativação da invasão e metástase; instabilidade genômica; resistência à morte celular; evasão da destruição imune; e sinalização proliferativa sustentada (SENGA; GROSE, 2021).

Em seguida, ocorre a etapa de promoção, na qual a célula geneticamente alterada sofre expansão clonal, promovendo, assim, a formação de um tumor (DAKAL *et al.*, 2020). Nesse momento, pode haver danos adicionais gerados por fatores externos, como microrganismos e suas moléculas citotóxicas e pró-inflamatórias, ampliando o conjunto de mutações, na medida que intensifica a proliferação das células cancerosas (LOPEZ; BLEICH; ARTHUR, 2021). Posteriormente, há a progressão do tumor - fase a partir da qual se evidencia um microambiente propenso ao desenvolvimento do câncer para um estágio clinicamente perceptível (ARNETH, 2019). Por fim, intermediado por genes metastáticos, ocorre a disseminação (GANESH; MASSAGUÉ, 2021).

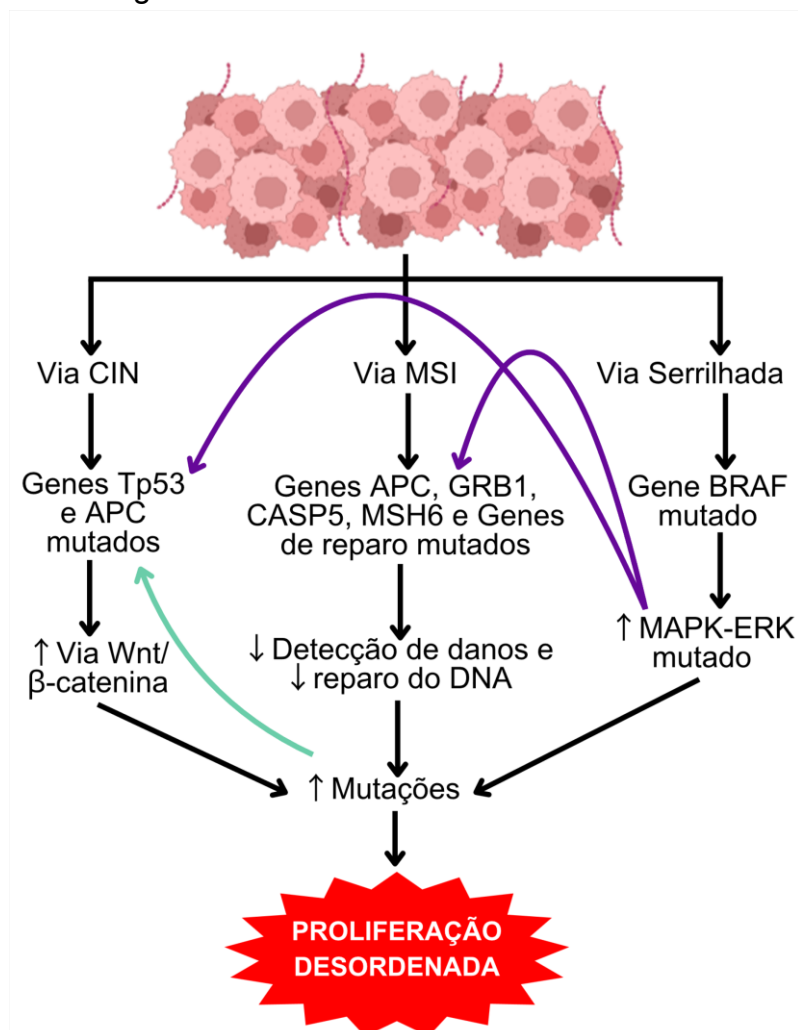
O desenvolvimento do CCR se dá por três diferentes rotas os quais são sintetizados na Figura 1. A Via de Instabilidade Cromossômica (CIN) corresponde a um conjunto de alterações cromossômicas numéricas e estruturais, especialmente nos genes “Polipose Adenomatosa *Coli*” (APC) e “Proteína de Tumor p53” (TP53) (SULLIVAN; NOUJAIM; ROPER, 2022). A proteína APC, associada a axina e a glicogênio sintase quinase 3 β (GSK3 β), liga-se a β -catenina presente no citosol. Quando mutado, gera-se ativação constitutiva da via de sinalização β -catenina/Wnt – um pró-regulador importante da proliferação dos colonócitos (KUIPERS *et al.*, 2015) (NGUYEN; GOEL; CHUNG, 2020).

A Via de Instabilidade de Microssatélites (MSI) abarca uma alta frequência de alterações genéticas em diversos genes de reparo de incompatibilidade de ácido desoxirribonucleico (DNA), inibindo mecanismos de detecção e reparo mutacionais, o que permite não apenas a manutenção da replicação de erros, mas também a obtenção de mutações adicionais (NGUYEN; GOEL; CHUNG, 2020). Outrossim, nota-

se que essa via também engloba mutações em genes de proteínas regulatórias do ciclo celular (ex.: GRB1), apoptose (CASP5) e reparo de DNA (MSH6) (ZHANG; CAI; MA, 2018). Uma outra característica é que ela pode surgir em decorrência, também, do gene APC. Desse modo, o conjunto dessas mutações confere a essa via um caráter hipermutável, o qual é responsável por uma etapa de progressão em curtos períodos (IONESCU *et al.*, 2023).

Por fim, a via serrilhada envolve um mecanismo distinto, pois tem início na mutação ativadora V600E no gene BRAF – componente da via Proteína Quinase Ativada por Mitógenos (MAPK) – causando ativação constitutiva da via MAPK-ERK e divisão celular descontrolada (NGUYEN; GOEL; CHUNG, 2020). Após tal mutação, os tumores serrilhados se encaminham para duas rotas diferentes: converge para a via CNI ou para a via MSI (KUIPERS *et al.*, 2015).

Figura 1 – Vias carcinogênicas do câncer colorretal



Fonte: elaborado pelos autores (2024).

Ademais, cabe salientar que a prostaglandina-endoperóxido sintase 2 (PTGS2), molécula superexpressa em adenomas e tumores colorretais, atua regulando, positivamente, a proliferação de células tumorais colorretais, na medida em que converte o ácido araquidônico livre em prostaglandina E2. Além disso, a PTGS2 regula o processo de angiogênese, promovendo a vascularização do tumor. Por outro lado, o polissacarídeo Gal-Gal-NAc, uma outra molécula superexpressa pelas células tumorais, nesse caso, em sua superfície celular, serve como receptor para moléculas microbianas, como a Fap2, expressa pela bactéria *F. nucleatum* (NGUYEN; GOEL; CHUNG, 2020).

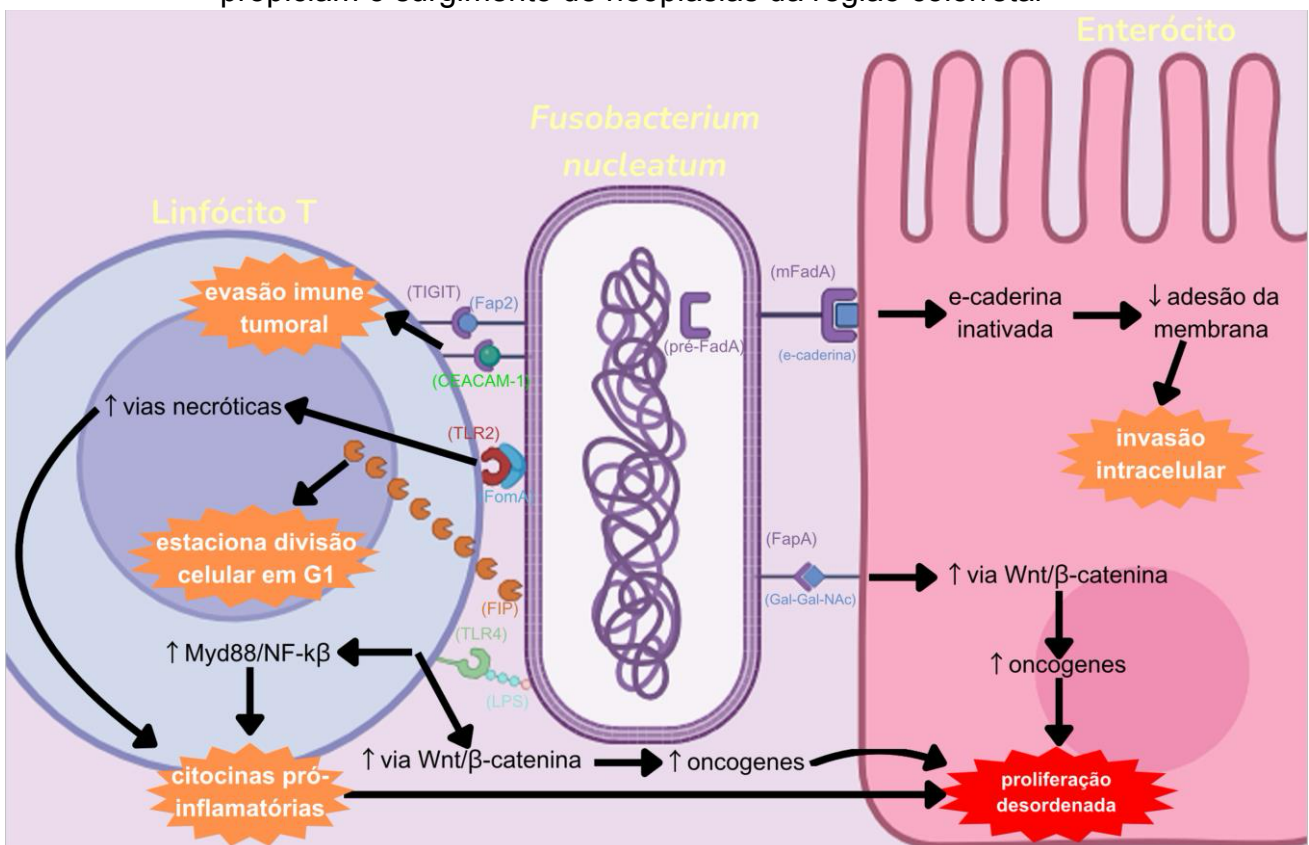
1.8 RELAÇÃO DO *F. NUCLEATUM* E CCR

O *F. nucleatum* tem diversos mecanismos de patogenicidade e alguns deles estão ilustrados na Figura 2. Inicialmente, essa bactéria deixa o muco externo e a superfície do epitélio a fim de se direcionar rumo às junções de adesão, rompendo-as mediante a ação da proteína FapA (LOPEZ; BLEICH; ARTHUR, 2021). Tal ação deixa as células não justapostas, tornando-as irregulares no que se refere à configuração tissular e permissivas ao adentramento da bactéria no interior das células e até mesmo nas camadas subadjacentes à mucosa. Concomitantemente, a proteína RadD é secretada e a agregação bacteriana vai se estabelecendo em virtude da formação do biofilme (WU; LI; FU, 2019).

Por ser uma bactéria Gram negativa, o LPS presente em sua membrana externa aumenta a expressão de TLR4 (ANGULO *et al.*, 2023), que ativa o gene Myd88 e, posteriormente, a via NF- κ B, produzindo e secretando quimiocinas inflamatórias e pró-tumorais que regulam a atração de macrófagos e neutrófilos, como TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, bem como agonistas da angiogênese, como o Fator de Crescimento Vascular Endotelial (VEGF) (PARK; EUN; HAN, 2018). Esse ambiente inflamatório formado é capaz de alterar morfofuncionalmente as células da região colorretal - evento potencialmente maligno, haja vista seu poder pró-carcinogênico, na medida que favorece a ocorrência de uma intensa proliferação celular desordenada (com um aumento expressivo da ocorrência de alterações genéticas associadas), sustentada por um aporte sanguíneo oriundo dos vasos neoformados pelo processo de angiogênese concomitante (CASTEL; RAUEN; MCCORMICK, 2020).

Em seguida, nas células cancerosas, a FapA se liga ao Gal-Gal-NAc gerando adesão e invasão da bactéria na célula (LEE *et al.*, 2019). Essa invasão não somente ativa a sinalização por receptores Domínio de Oligomerização Ligante a Nucleotídeos (NOD), mas fomenta a ativação de vias de sinalização que estimulam a proliferação celular, como a via Wnt (FAN *et al.*, 2022). A via Wnt, nas células tumorais, gera um aumento de oncogenes, cujos produtos transcricionais gerados atuam para corroborar com o comportamento de crescimento autônomo e desordenado dessas células. Outras moléculas como microRNA-21 e β -catenina, também têm sua quantidade aumentada, permitindo um aumento da expressão de CXCL-1 e IL-8, que auxiliam no crescimento do tumor (BARTOLINI *et al.*, 2020).

Figura 2 – Principais interações entre *Fusobacterium nucleatum* e enterócitos que propiciam o surgimento de neoplasias da região colorretal



Fonte: elaborado pelos autores (2024).

No que tange ao sistema imune, a supressão causada pela *F. nucleatum* permite a criação de um microambiente favorável ao crescimento tumoral, posto que, desse modo, a proteção natural ao desenvolvimento do tumor é perdida (WU; LI; FU, 2019). Seguindo esse viés, cabe ressaltar que essa bactéria consegue invadir células

NK e T, via proteína Fap2, que se liga à TIGIT encontrada nessas células, inibindo sua atividade e comprometendo a imunidade anti-tumoral (BRENNAN; GARRETT, 2019). Ademais, quando fagocitada por neutrófilos, elas resistem aos radicais livres graças à presença da enzima superóxido dismutase, na medida em que quebram as espécies reativas de oxigênio em espécies mais solúveis. Assim, as bactérias se reproduzem no interior dessas células até causar a lise celular (NOSHO *et al.*, 2016). Outra estratégia de modulação do sistema imune é por meio da proteína FIP, que gera a estagnação das células T na fase G1 do ciclo celular e, também, aumenta a infiltração local de progenitores mielóides supressores, isto é, células precursoras de macrófagos associados aos tumores (M2), propiciando angiogênese – diretamente pelo Fator de Crescimento de Fibroblasto (FGF) - e carcinogênese (ALHINAL; WALTON; COMMANE, 2019).

1.9 POSSIBILIDADES DE TRATAMENTO DO CCR

A quimioterapia aplicada ao CCR é responsável pelo aumento de sobrevida de 5 a 18 meses em pacientes em estágios graves da doença (CHEN *et al.*, 2021). Esse tratamento conta com diversos medicamentos, como 5-fluorouracil bimodulado com ácido folínico, oxaliplatina e irinotecano. Cabe ressaltar que, esse último, apesar de ser muito utilizado, apresenta diversos efeitos adversos, como diarreia, neutropenia e leucopenia (LEOWATTANA, W.; LEOWATTANA, P.; LEOWATTANA, T., 2022). O tratamento quimioterápico possui uma relação dupla com a microbiota intestinal: a quimioterapia perturba a comunidade microbiana - reduzindo os níveis de UFC - enquanto que certos microrganismos, como a bactéria *F. nucleatum*, possibilitam, aos tumores colonizados, a ocorrência de uma potencial resistência tumoral aos efeitos terapêuticos dos agentes farmacológicos, como a 5-fluorouracil e oxaliplatina, na medida que tais bactérias expressam a proteína DnaK, a qual interage com os agentes farmacológicos supracitados de modo a inativá-los, os quais, por sua vez, não realizam sua devida ação nas células tumorais (YU *et al.*, 2024) (BENEDETTI *et al.*, 2024).

A imunoterapia é a opção mais recente no rol de tratamentos disponíveis para o CCR. Todos os compostos utilizam anticorpos monoclonais. São eles: bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe (SHINJI *et al.*, 2023).

A radioterapia envolve o uso de radiações ionizantes com o intuito de danificar diretamente as células cancerosas, ora matando-as, ora estimulando a ação de linfócitos TCD8+ (QIU *et al.*, 2022). No entanto, cabe citar o efeito abscopal, isto é, efeito gerado pela radiação que induz células T de tumores distantes não tratados a reconhecerem o antígeno tumoral, o que se configura como uma boa estratégia adicional para o tratamento do CCR (SHI *et al.*, 2023).

Em emergência, tem-se a medida bioterapêutica pautada em agentes probióticos (em especial *Lactobacillus* sp. e *Bifidobacterium* sp., que beneficiam a espécie humana) e prebióticos (substratos utilizados seletivamente pelos microrganismos). Essa abordagem vem apresentando um destaque crescente, dado que fomenta a conscientização acerca da importância da microbiota intestinal no processo de tumorigênese e nos resultados do tratamento do câncer (OU *et al.*, 2022).

A cirurgia de retirada da região colorretal se chama proctocolectomia e é realizada a depender da clínica do paciente, havendo certos critérios a serem preenchidos para sua execução. A cirurgia é realizada em casos de tumores bem delimitados - sejam focais, sejam difusos - e em pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn prévios aos CCR (LEOWATTANA, W.; LEOWATTANA, P.; LEOWATTANA, T., 2022). É um procedimento bastante invasivo e irreversível, comprometendo a qualidade de vida do paciente.

1.10 PROGNÓSTICO

O prognóstico do CCR varia conforme sua natureza, sendo os cânceres que obstruem o lúmen colorretal piores do que quando comparados aos que não obstruem. A média de taxa de sobrevida para o CCR não tratado, em um intervalo de 5 anos, varia de 31 a 42% (CHEN *et al.*, 2021). A proctocolectomia acaba por remover lesões, vasos sanguíneos mesentéricos e vasos linfáticos. Após a remissão, o acompanhamento oncológico deve ser feito a cada 3 meses nos dois primeiros anos e a cada 6 meses nos 3 anos sucessivos, envolvendo exames de imagem e dosagem de marcadores tumorais (SHINJI *et al.*, 2023).

1.11 BIOMARCADORES DO CCR

A dosagem do Antígeno Carcinoembrionário (CEA) e do Antígeno do Câncer 19-9 (CA 19-9) são as principais ferramentas usadas para prever recorrência, prognóstico e efeito do tratamento no CCR, posto que altos níveis são encontrados em tumores de maior extensão, tumores com maior número de metástases em linfonodos e tumores com menor diferenciação celular (SHINJI *et al.*, 2023). Todavia, ambos possuem baixa sensibilidade e baixa especificidade (LUO *et al.*, 2019).

Assim, o biomarcador que possui melhor acurácia no que tange à sensibilidade e à especificidade é a Metaloproteína de Matriz 9 Sérica (MMP-9), que possui 69% de sensibilidade e 68% de especificidade (LEOWATTANA, W.; LEOWATTANA, P.; LEOWATTANA, T., 2022).

Outros biomarcadores são também utilizados na clínica para diagnosticar o CCR, porém, com menor acurácia quando comparados aos MMP-9, CEA e CA19-9. São eles: KRAS, BRAF-mt, SMAD4 e MSI (ZHANG *et al.*, 2021).

Por fim, como o processo de tumorigênese é acompanhado de disbiose, existe a possibilidade de utilizar certas espécies bacterianas com alterações na abundância como marcadores microbianos fecais como ferramenta diagnóstica via Reação de Cadeia da Polimerase. Dentre as espécies selecionadas, a bactéria *F. nucleatum* se revelou com boa atuação, posto que foi observado um aumento dessa espécie em pacientes com CCR em alguns estudos. Um deles é o estudo de Mima *et al.* (2017), o qual demonstrou que quanto mais DNA de *F. nucleatum* é encontrado na região colorretal de pacientes com CCR, menor será a probabilidade de sobrevivência desses pacientes conforme o tempo vai se passando ($p = 0,023$ e $n = 1.069$). Outro trabalho é o de Lee *et al.* (2018), o qual também chegou a mesma conclusão que o acima, ou seja, pacientes oncológicos de CCR com níveis elevados da bactéria em questão apresentaram um prognóstico em comparação com aqueles que possuíam doses mais baixas desses microrganismos ($n = 118$).

2 JUSTIFICATIVA

O CCR possui, somadas as ocorrências em homens e mulheres, uma incidência estimada de 45.630 novos casos no Brasil no triênio 2023-2025. Assim, nota-se uma grande preocupação com essa doença devido ao alto grau de manifestação na população brasileira. Sob análise, tem-se observado um aumento na contagem de UFCs de *F. nucleatum* em pacientes portadores dessa neoplasia

maligna. Portanto, é fundamental compreender a possível relação entre a presença desse microrganismo e a ocorrência do CCR, haja vista o potencial de aplicabilidade dessa associação como possível marcador de prognóstico desse tipo de câncer. Isso se mostra relevante, uma vez que quadros de mau prognóstico possuem associação com alta taxa de mortalidade, que gira em torno de 8,8% em indivíduos do sexo masculino e 9,6% em indivíduos do sexo feminino, perfazendo um total de 21.260 vítimas fatais somente em 2023 (INCA, 2022). Dessa maneira, com a realização desse trabalho, visa-se contribuir para a disseminação de conhecimento acerca da temática, de modo a auxiliar na atenuação do cenário contemporâneo.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo geral fazer uma revisão integrativa de literatura procurando analisar a relação entre a bactéria *F. nucleatum* e o câncer colorretal.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

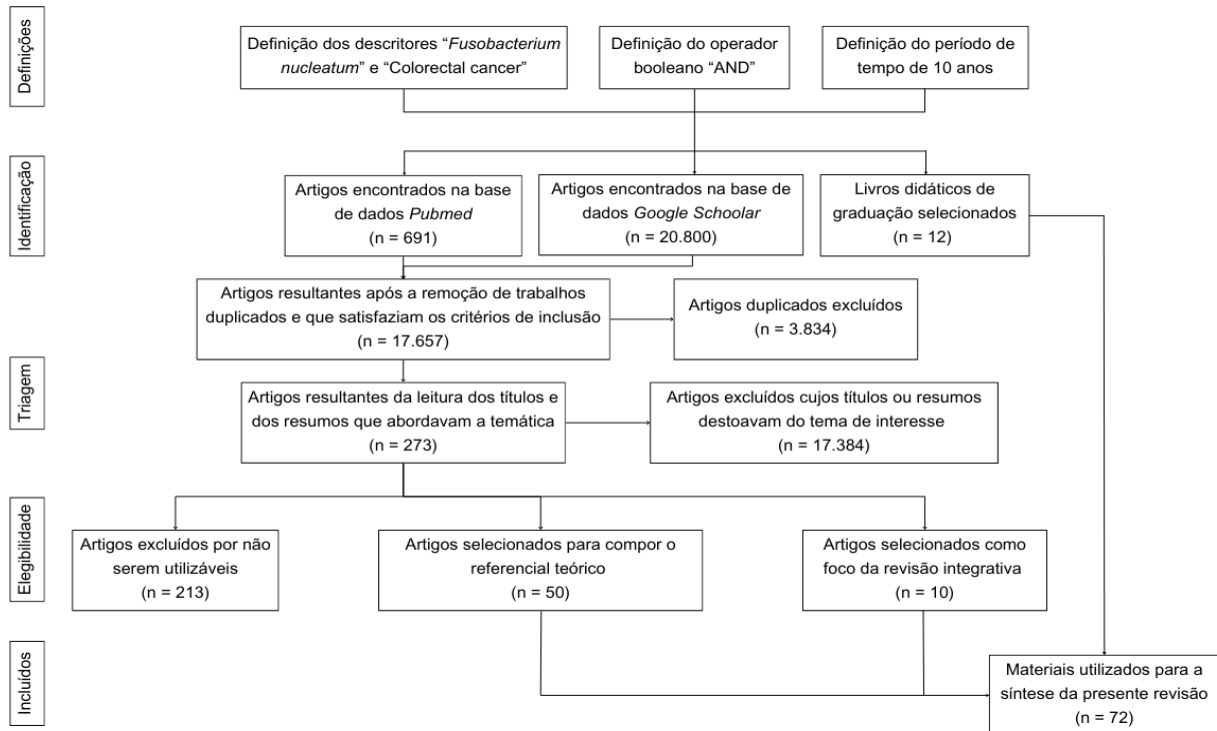
O presente trabalho tem como objetivos específicos:

- a) compilar artigos disponíveis na literatura que abordem a relação entre o câncer colorretal e a bactéria *F. nucleatum*;
- b) descrever os resultados dos artigos que sugerem uma relação entre a incidência do câncer colorretal com a presença de *F. nucleatum*;
- c) destacar aspectos epidemiológicos do câncer colorretal em nível nacional e mundial;
- d) discorrer sobre os mecanismos de patogenicidade, e possivelmente carcinogênicos, do *F. nucleatum* no que concerne ao câncer colorretal;
- e) discutir a relação do potencial carcinogênico do *F. nucleatum* com o desenvolvimento tumoral;

4 METODOLOGIA

A presente revisão integrativa foi produzida mediante a disponibilidade de artigos condizentes com a temática na literatura. Para isso, utilizou-se as bases de dados “*Service of the United States Library of Medicine*” (PubMed) e “*Scholar Google*”, a fim de reunir achados de estudos desenvolvidos por meio de diferentes metodologias, possibilitando a análise e síntese dos principais resultados das pesquisas disponíveis. Os artigos foram coletados durante o período de outubro de 2023 a dezembro de 2024 e, para isso, foram usados os seguintes descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “*Fusobacterium nucleatum*” e “colorectal cancer”. As referidas palavras-chave foram, inicialmente, pesquisadas sozinhas e, posteriormente, combinadas entre si utilizando o operador booleano “AND”. Assim, foi definido como critérios de inclusão: a) artigos publicados durante a última década (2014-2024); b) artigos categorizados como ensaios clínicos, testes randomizados, artigos de revisão e demais documentos; c) livros de graduação renomados – com o objetivo de elucidar conceitos fundamentais para a temática; d) artigos com resumos; e) artigos em inglês, português e espanhol. Em contraste, os critérios de exclusão foram listados como: a) artigos duplicados; b) artigos que não possuíam resumo; c) artigos que fugiam à temática da revisão; d) teses e dissertações; e) artigos pagos; artigos que não contemplavam o intervalo de tempo estabelecido. Ademais, utilizou-se três etapas para a seleção dos artigos: a primeira consistiu na pesquisa nos bancos de dados por intermédio dos descritores e critérios de inclusão supracitados e, neste processo, 17.657 estudos foram encontrados. A segunda etapa se baseou na leitura dos títulos e resumos dos artigos, sendo que foram descartados 17.384 em virtude da aplicação dos critérios de exclusão já citados. Por fim, a terceira etapa se caracterizou pela leitura completa, minuciosa e crítica dos 273 artigos selecionados na etapa anterior, dos quais permaneceram apenas 10 publicações, as quais foram objetos de análise na discussão. Do restante, 50 foram utilizados ao longo do texto como parte do referencial teórico e os outros 213 foram devidamente descartados. Os passos são descritos na Figura 3.

Figura 3 – Metodologia utilizada para a confecção da presente revisão integrativa



Fonte: elaborado pelos autores (2024).

5 RESULTADOS

Quadro 1 - Principais resultados encontrados nos artigos triados

AUTOR E ANO	TÍTULO DO TRABALHO	DESFECHO
BARTOLINI, Ilenia <i>et al.</i> (2020)	Role of gut microbiota-immunity axis in patients undergoing surgery for colorectal cancer: Focus on short and long-term outcomes	Mobilização do sistema imune por meio de indução de uma atividade inflamatória fomentada pela <i>F. nucleatum</i>
BRENNAN, Caitlin; GARRETT, Wendy	<i>Fusobacterium nucleatum</i> – symbiont, opportunist and oncobacterium	Comprometimento da atividade antitumoral induzido pela <i>F. nucleatum</i>
DATORRE, José <i>et al.</i> (2021)	The Role of <i>Fusobacterium nucleatum</i> in Colorectal Carcinogenesis	Possibilidade de uso do <i>F. nucleatum</i> como biomarcador fecal
LEE, Seul <i>et al.</i> (2019)	Global Investigations of <i>Fusobacterium nucleatum</i> in Human Colorectal Cancer	<i>F. nucleatum</i> é considerado um patógeno oportunista. A molécula FapA promove invasão das células cancerosas pela <i>F. nucleatum</i>

(em continuação)

(em continuação)

LI, Junchuan <i>et al.</i> (2022)	Effect of gut microbiota in the colorectal cancer and potential target therapy	<i>Fusobacterium nucleatum</i> é considerado um patógeno oportunista
LI, Rongrong; SHEN, Jilu; XU, Yuanhong (2022)	<i>Fusobacterium nucleatum</i> and Colorectal Cancer	Correspondência entre <i>F. nucleatum</i> e as fases de progressão e disseminação da carcinogênese colorretal
PANI, Giovambattista (2023)	<i>Fusobacterium</i> & Co. at the Stem of Cancer: Microbe-cancer stem cell interaction in colorectal carcinogenesis	Pouca correspondência entre <i>F. nucleatum</i> e a fase de iniciação da carcinogênese colorretal
PARK, Chan; HAN, Dong (2018)	Intestinal microbiota, chronic inflammation, and colorectal cancer	Os casos de CCR se apresentam heterogeneamente
WANG, Sumei <i>et al.</i> (2024)	<i>Fusobacterium nucleatum</i> bacteremia complicated with intracranial Porphyromonas gingivalis and HSV-1 infection: a case report and literature review	<i>Fusobacterium nucleatum</i> é considerado um patógeno oportunista
YU, Long-Chen <i>et al.</i> (2024)	Application of <i>Fn</i> as a biomarker in gastrointestinal malignancies	<i>Fusobacterium nucleatum</i> é produtora de AGCC

Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

6 DISCUSSÃO

6.1 ASPECTOS GERAIS DA RELAÇÃO *FUSOBACTERIUM NUCLEATUM* E CÂNCER COLORRETAL

A bactéria *F. nucleatum* vem despertando interesse de toda a comunidade científica na última década devido a sua possível associação com a progressão do CCR, um dos cânceres mais prevalentes no mundo todo (OMS, 2018) (OMS, 2022). Nesse sentido, a presente revisão integrativa buscou investigar se a bactéria supracitada pode ser considerada um microrganismo oncogênico, sendo capaz de iniciar ou desenvolver o câncer colorretal. Desse modo, elucidar essa questão, mediante busca ativa na literatura, faz-se essencial para compreender as bases patológicas dessa doença, bem como as bases microbiológicas de tal bactéria.

Sob esta ótica, cabe ressaltar que a heterogeneidade dos estudos sob seus diversos métodos possíveis constitui um fator limitante, visto que a maioria dos estudos são *in vitro*, como o de Wu *et al.* (2023) e alguns *in vivo* – mas em modelos

murinos –, como o de Yang *et al.* (2017). Nesse contexto, vale salientar que há pouquíssimos estudos *in vivo* feitos com seres humanos e, dos que existem, são pautados em análises de uma população específica. Exemplo disso é o estudo de Joo *et al.* (2024), o qual foca sua investigação na população australiana.

Logo, é impreterível dissertar que esta revisão resume os principais achados na área da oncologia e microbiologia acerca da temática em questão. Levando em consideração seus avanços e desafios no contexto científico hodierno, a abordagem contribui para o desenvolvimento de possíveis novas discussões e terapias no futuro, na medida em que possibilita o entendimento da interação entre bactéria e ser humano.

6.2 PRINCIPAIS ACHADOS

A patogênese do CCR apresenta um caráter heterogêneo, na medida em que envolve fatores associados à susceptibilidade genética, à imunidade e à microbiota intestinal do hospedeiro - todos modulados por fatores ambientais (PARK; HAN, 2018). Acerca da microbiota, Li *et al.* (2022) determinam que a bactéria *F. nucleatum* é um agente simbiótico do TGI. Contudo, estudos realizados por Lee *et al.* (2019) e Wang *et al.* (2024) verificaram que esse microrganismo pode ser caracterizado como um patógeno oportunista, haja vista seu comportamento em doenças extraorais. Ainda sobre o *F. nucleatum*, YU *et al.* (2024) observaram que é uma bactéria capaz de produzir determinados AGCC (como ácido butírico e propionato), que, em excesso, apresentam papel relevante à progressão do CCR, atuando como oncometabólitos.

O estudo de Chen *et al.* (2022) verificou que há aumento na quantidade de UFCs de *F. nucleatum* em pacientes portadores de CCR. Dessa forma, consegue-se perceber que há um potencial relação entre essa bactéria e o CCR. Prova disso é a análise realizada por Li, Shen e Xu (2022), na qual observou uma expressiva correspondência entre tal microrganismo e as fases de progressão e disseminação da carcinogênese colorretal. Em contraste, quanto à fase de iniciação, Pani (2023) observou que o *F. nucleatum* pouco possui associação. Nesse sentido, vale ressaltar que tal interação acontece na medida em que as moléculas produzidas pelo *F. nucleatum* entram em atividade, como a FapA, que, como evidenciado por Lee *et al.* (2019), é capaz de promover a invasão da bactéria nas células cancerosas. Ademais, nota-se uma mobilização do sistema imune do hospedeiro fomentada pela bactéria,

gerando uma atividade inflamatória que atua a favor da carcinogênese, como relata Bartolini *et al.* (2020), e um comprometimento da atividade antitumoral, afirmado por Brennan e Garrett (2019). Com isso, infere-se que o microrganismo em questão apresenta diversos papéis no que concerne ao CCR, atuando de maneira deletéria na história natural dessa doença.

No que diz respeito ao evento de disbiose com aumento de *F. nucleatum* no CCR, Datorre *et al.* (2021) verificaram a possibilidade de utilização desse microrganismo como possível biomarcador fecal - entidade auxiliadora no processo de diagnóstico. Isso se torna importante, haja vista o potencial de malignidade dessa bactéria na doença em questão, atuando como um péssimo sinal de prognóstico, que, como afirmam Chen *et al.* (2022) possui uma relação direta com uma alta taxa de mortalidade nos casos de CCR.

6.3 DESAFIOS E AVANÇOS

Com efeito, tem-se observado que as pesquisas acerca da interação entre *F. nucleatum* e CCR avançaram muito ao longo da última década. Prova disso é que a compreensão do metabolismo bacteriano e de seus produtos já é real e é de extrema importância para a presente discussão. Ademais, a elucidação dos mecanismos microbiológicos e imunitários no que concerne à instalação de um microbioma pró-inflamatório e pró-carcinogênico tornou possível o entendimento de vias moleculares que, até então, eram desconhecidas, mas que hoje podem ser debatidas globalmente a fim de concatenar conhecimento.

No entanto, há desafios que ainda devem ser levados em conta. Embora o CCR seja o quarto tipo de câncer mais prevalente no país (SANTOS *et al.*, 2023), não há estudos sendo feitos em pacientes brasileiros, o que é incoerente, uma vez que isso inviabiliza o entendimento real de como a interação entre patógeno e ser humano se comporta na população brasileira, desconsiderando, assim, suas particularidades, ora genéticas, ora fenotípicas, afastando possíveis progressos no que tange ao diagnóstico e tratamento dessa doença.

Além disso, cabe salientar que o cultivo da bactéria é algo extremamente importante, porém, atualmente, é um empecilho, dado que, depende da técnica de quem a realiza. Assim, perder os bacilos anaeróbios por falhas na etapa de cultura é

um problema comum, mas que deve ser minimizado, seja por melhorias nos métodos de cultivo, seja por melhor capacitação dos técnicos que a realizam (HAN, 2016).

Wang *et al.* (2021) elencou que a falta de um biomarcador eficaz e com melhor acurácia para a detecção de CCR relacionado a altos níveis de *F. nucleatum* é um outro desafio, à medida que, hodiernamente, as opções disponíveis no mercado são pouco específicas. Sob esta ótica, Li, Shen e Xu (2022) e Lee *et al.* (2019) defenderam não haver evidências concretizadas na utilização da contagem de bactérias em fezes de pacientes como biomarcador, posto que é um método instável (positiva-se em cerca de 8,7% de amostras), necessitando de novas investigações.

Por fim, no que tange à engenharia genética, Nosho *et al.* (2016) considerou que, baseado na elucidação dos mecanismos envolvendo o microRNA-21, faz-se necessário, em pesquisas futuras, focar na inibição desse ácido nucleico, o que, certamente, trará novos caminhos para o tratamento dessa doença.

7 CONCLUSÃO

Diante disso, conclui-se que *F. nucleatum* possui, com efeito, influência no processo de tumorigênese do CCR, por meio de diversos mecanismos específicos, sendo mais evidente nas fases de progressão e disseminação. Assim, põe-se em debate, no cenário atual, a possibilidade de uso desse microrganismo como ferramenta diagnóstica, atuando como um biomarcador, porém, são necessários mais estudos que demonstrem a eficácia desse método, principalmente no que concerne à especificidade e à sensibilidade. Outrossim, há possibilidade da bactéria ser um alvo terapêutico no tratamento do CCR, haja vista que sua presença e suas moléculas juntamente às consequências associadas corroboram para um mau prognóstico, necessitando o combate desse patógeno com o objetivo de atenuar o quadro clínico. Isso torna possível a implementação da antibioticoterapia no rol de condutas terapêuticas do CCR. Contudo, a escassez de estudos *in vivo* realizados em humanos se revela um fator limitante na análise da efetividade e efeitos colaterais desse procedimento.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAMSOHN, Paulo. **Junqueira & Carneiro Histologia Básica: texto e atlas**. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788527739283>. Acesso em: 29 ago. 2024.
- ADAK, Atanu; KHAN, Mojibur. An insight into gut microbiota and its functionalities. **Cellular and Molecular Life Sciences**, Índia, v. 76, n. 3, p. 473-493, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11105460/>. Acesso em: 12 jul. 2024.
- ALHINAI, Eiman; WALTON, Gemma; COMMANE, Daniel. The Role of the Gut Microbiota in colorectal Cancer Causation. **International Journal of Molecular Sciences**, Suíça, v. 20, n. 21, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20215295>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6862640/>. Acesso em: 05 nov. 2024
- ALON-MAIMON, Tamar; MANDELBOIM, Ofer; BACHRACH, Gilad. *Fusobacterium nucleatum* and Cancer. **Wiley Online Library**, [s.l.], v. 89, n. 1, p. 166-180, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12426>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10177588/>. Acesso em: 06 nov. 2023.
- ANGULO, Melva *et al.* Microbiota composition and its impact on DNA methylation in colorectal cancer. **Frontiers in Genetics**, [s.l.], v. 14, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1037406>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10442805/>. Acesso em: 10 jul. 2024.
- APOLONIO, Ana. **Microbiologia bucal e aplicada**. 1. ed. Rio de Janeiro: Santos, 2018. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788527733014>. Acesso em: 17 jul. 2024. Acesso em: 17 jul. 2024.
- ARNETH, Borros. Tumor Microenvironment. **Medicina (Kaunas)**, Lituânia, v. 56, n. 1, p. 15, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina56010015>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7023392/>. Acesso em: 29 ago. 2024.
- AZZOUZ, Laura; SHARMA, Sandeep. Physiology, Large Intestine. **StatPearls**, [s.l.], 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507857/>. Acesso em: 13 jul. 2024.
- BARTOLINI, Ilenia *et al.* Role of gut microbiota-immunity axis in patients undergoing surgery for colorectal cancer: Focus on short and long-term outcomes. **World Journal of Gastroenterology**, California, v. 26, n. 20, p. 2498-2513, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i20.2498>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10177588/>. Acesso em: 07 jul. 2024.
- BENEDETTI, Francesca *et al.* Bacterial DnaK reduces the activity of anti-cancer drugs cisplatin and 5FU. **Journal of translational Medicine**, Estados Unidos, v. 22,

n. 1, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05078-x>. Disponível em: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-024-05078-x>. Acesso em: 07 dez. 2024.

BIBBÒ, S. *et al.* The role of diet on gut microbiota composition. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, Itália, v. 20, n. 22, p. 4742-4749, 2016. Disponível em: <https://www.europeanreview.org/article/11780>. Acesso em: 14 jul. 2024.

BIONDI, Antonio; BASILE, Francesco; VACANTE, Marco. Familial adenomatous polyposis and changes in the gut microbiota: New insights into colorectal cancer carcinogenesis. **World Journal of Gastrointestinal Oncology**, California, v. 13, n. 6, p. 495-508, 2021. DOI: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i6.495>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8204352/>. Acesso em: 15 ago. 2024.

BRASILEIRO, Geraldo. **Bogliolo Patologia**. 10. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527738378/>. Acesso em: 25 jul. 2024.

BRENNAN, Caitlin; GARRETT, Wendy. *Fusobacterium nucleatum* – symbiont, opportunist and oncobacterium. **Nature Reviews Microbiology**, London, v. 17, n. 3, p. 156-166, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0129-6>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6589823/>. Acesso em: 17 jul. 2024.

BROWN, Geoffrey. Oncogenes, Proto-Oncogenes, and Lineage Restriction of Cancer Stem Cells. **Internacional Journal of Molecular Sciences**, Suíça, v. 22, n. 18, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22189667>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8470404/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

CASTEL, Pau; RAUEN, Katherine; MCCORMICK, Frank. The duality of human oncoproteins: drivers of cancer and congenital disorders. **Nature Reviews Cancer**, Londres, v. 20, n. 7, p. 383-397, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0256-z>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7787056/>. Acesso em: 19 ago. 2024.

CHECA-ROS, Ana *et al.* Current Evidence on the Role of the Gut Microbiome in ADHD Pathophysiology and Therapeutic Implications. **Nutrients**, Suíça, v. 13, n. 1, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13010249>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7830868/>. Acesso em: 12 jul. 2024.

CHEN, Yuanxin *et al.* More than just a periodontal pathogen – the research progress on *Fusobacterium nucleatum*. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s.l.], 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.815318>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8851061/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

CHENG, Yiwen; LING, Zongzin; LI, Lanjuan. The intestinal microbiota and colorectal cancer. **Frontiers in Immunology**, [s.l.], 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.615056>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7734048/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

CHOI, Euna; MURRAY, Bem; CHOI, Sunga. Biofilm and Cancer: Interactions and Future Directions for Cancer Therapy. **Internacional Journal of Molecular Science**, [s.l.], v. 24, n. 16, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241612836>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10454087/>. Acesso em: 07 mar. 2024.

DAKAL, Tikam *et al.* Oncogenes and tumor supressor genes: functions and roles in cancers: functions and roles in cancers. **Wiley Online Library**, China, v. 5, n. 6, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/mco2.582>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11141506/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

DATORRE, José *et al.* The Role of *Fusobacterium nucleatum* in Colorectal Carcinogenesis. **Pathobiology**, [s.l.], v. 88, n. 2, p. 127-140, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1159/000512175>. Disponível em: <https://karger.com/pat/article/88/2/127/266635/The-Role-of-Fusobacterium-nucleatum-in-Colorectal>. Acesso em: 29 ago. 2024.

FAN, Zixin *et al.* *Fusobacterium nucleatum* and it's associated systemic diseases: epidemiologic studies and possible mechanisms. **Journal of Oral Microbiology**, [s.l.], v. 15, n. 1, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1080/20002297.2022.2145729>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9673791/>. Acesso em: 06 ago. 2024.

GANESH, Karuna; MASSAGUÉ, Joan. Targeting metastatic cancer. **Nature Medicine**, Nova Iorque, v. 27, n. 1, p. 34-44, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01195-4>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7895475/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

HAAR, Emilie *et al.* *Fusobacterium nucleatum* and adverse pregnancy outcomes: Epidemiological and mechanistic evidence. **Anaerobe**, [s.l.], v. 50, p. 55-59, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2018.01.008>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6750227/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

HALL, John; HALL, Michael. **Guyton & Hall Tratado de Fisiologia Médica**. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788595158696>. Acesso em: 29 ago. 2024.

HAN, Yiping. *Fusobacterium nucleatum*: A Commensal-turned pathogen. **Elsevier**, Philadelphia, v. 23, p. 141-147, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2014.11.013>. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369527414001805?casa_token=esgQuHfPIGUAAAAA:uqqLEhdTRBHCAOVYcbRm7C6BSoukf2yOt8rVaxoz-WKGPwX2ZzcSjzTEhOyNMInJEddl6338MCIC. Acesso em: 12 mai. 2024.

ILANGO, Suganya *et al.* Epigenetic alterations in cancer. **Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)**, [s.l.], v. 25, n. 6, p. 1058-1109, 2020. DOI: <https://doi.org/10.2741/4847>. Disponível em: <https://www.imrpress.com/journal/FBL/25/6/10.2741/4847>. Acesso em: 29 ago. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Atlas On-line de Mortalidade de Câncer**, [s.l.: s.n.], 2024. (on-line) Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>. Acesso em: 10 mar. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2023 de Incidência de Câncer no Brasil**. Brasília: [s.n.], 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 28 ago. 2024.

IONESCU, Vlad *et al.* Colorectal Cancer: From Risk Factors to Oncogenesis. **Medicina (Kaunas)**, Lituânia, v. 59, n. 9, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina59091646>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10537191/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

JOO, Jihoon *et al.* Intratumoral presence of the genotoxic gut bacteria pks⁺ *E. coli*, Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*, and *Fusobacterium nucleatum* and their association with clinicopathological and molecular features of colorectal cancer. **British Journal of Cancer**, Londres, v. 130, p. 728-740, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02554-x>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41416-023-02554-x#citeas>. Acesso em: 05 nov. 2024.

KIERSZENBAUM, Abraham; TRES, Laura. **Histologia e Biologia Celular - Uma Introdução à Patologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021. Disponível em: <https://integrada.minhabioteca.com.br/#/books/9788595158399/>. Acesso em: 13 jul. 2024.

KOEPPEN, Bruce; STANTON, Bruce. **Berne & Levy Fisiologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788595151406>. Acesso em: 29 ago. 2024.

KOLIARAKIS, Ioannis *et al.* Circulating bacterial DNA in Colorectal Cancer Patients: The Potential Role of *Fusobacterium nucleatum*. **International Journal of Molecular Sciences**, Londres, v. 25, n. 16, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25169025>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11354820/#sec2-ijms-25-09025>. Acesso em: 06 dez. 2024.

KUDRA, Anna *et al.* Insights into oral microbiome and colorectal cancer – on the way of searching new perspectives. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s.l.], v. 13, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1159822>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10130407/>. Acesso em: 12 mai. 2024.

KUIPERS, Ernst *et al.* Colorectal Cancer. **Nature Reviews Disease Primers**, [s.l.], 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4874655/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul; ASTER, Jon. **Robbins & Cotran Patologia: As Bases Patológicas das Doenças**. 10. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2023.

LEE, Dae-Won *et al.* Association Between *Fusobacterium nucleatum*, Pathway mutation, and Patient Prognosis in Colorectal cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 25, n. 11, p. 3389-3395, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6681-5>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-018-6681-5>. Acesso em: 06 dez. 2024.

LEE, Seul *et al.* Global Investigations of *Fusobacterium nucleatum* in Human Colorectal Cancer. **Frontiers in Oncology**, [s.l.], v. 9, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6618585/>. Acesso em: 06 jul. 2024.

LEOWATTANA, Wattana; LEOWATTANA, Pathomthep; LEOWATTANA, Tawitthep. Systemic treatment for metastatic colorectal cancer. **World Journal of Gastroenterology**, California, v. 29, n. 10, p. 1569-1588, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i10.1569>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10037252/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

LI, Junchuan *et al.* Effect of gut microbiota in the colorectal cancer and potential target therapy. **Discover Oncology**, [s.l.], v. 13, n. 51, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12672-022-00517-x>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12672-022-00517-x#citeas>. Acesso em: 28 out. 2024

LI, Rongrong; SHEN, Jilu; XU, Yuanhong. *Fusobacterium nucleatum* and Colorectal Cancer. **Infection and Drug Resistance**, [s.l.], v. 17, n. 15, p. 1115-1120, 2022. DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S357922>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8937307/>. Acesso em: 06 maio. 2024.

LI, Yu-Yuan *et al.* Association of *Fusobacterium nucleatum* infection with colorectal cancer in Chinese patients. **World Journal of Gastroenterology**, [s.l.], v. 22, n. 11, p. 3227-3233, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i11.3227>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4789998/>. Acesso em: 21 out. 2016.

LOPEZ, Lacey; BLEICH, Rachel; ARTHUR, Janelle. Microbiota Effects on Carcinogenesis: Initiation, promotion and progression. **Annual Review of Medicine**, California, v. 72, p. 243-261, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-med080719-091604>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10202020/>. Acesso em: 07 jul. 2024.

LUO, Cong *et al.* Mucinous colorectal adenocarcinoma: clinical pathology and treatment Options. **Cancer Communications**, Londres, v. 39, n. 1, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0361-0>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6440160/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

MARCHESI, Julian *et al.* The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. **Gut**, [s.l.], v. 65, n. 2, p. 330-339, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015->

309990. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4752653/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

MILANI, Christian *et al.* The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, [s.l.], v. 81, n. 4, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706746/>. Acesso em: 15 jul. 2024.

MIMA, Kosuke *et al.* *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. **Gut**, [s.l.], v. 65, n. 12, p. 1973-1980, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310101>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4769120/#S11>. Acesso em: 07 dez. 2024.

MONTORO-HUGUET, Miguel; BELLOC, Blanca; DOMÍNGUEZ-CAJAL, Manuel. Small and Large Intestine: Malabsorption of Nutrients. **Nutrients**, Suíça, v. 13, n. 4, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13041254>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8070135/>. Acesso em: 13 jul. 2024.

MOORE, Keith; DALLEY, Arthur; AGUR, Anne. **Anatomia Orientada para a Clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788527734608>. Acesso em: 29 ago. 2024.

NEVES, David *et al.* **Parasitologia Humana**. 14. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2021.

NGUYEN, Long; GOEL, Ajay; CHUNG, Daniel. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 158, n. 2, p. 291-302, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.059>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6981255/>. Acesso em: 20 ago. 2024.

NOSHO, Katsuhiko *et al.* Association of *Fusobacterium nucleatum* with immunity and molecular alterations in colorectal cancer. **World Journal of Gastroenterology**, California, v. 22, n. 2, p. 557-566, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.557>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6862640/>. Acesso em: 08 nov. 2023.

NUSSBAUM, Robert; MCINNES, Roderick; WILLARD, Huntington. **Thompson & Thompson Genética Médica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2016. E-book. ISBN 9788595151819. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151819/>. Acesso em: 25 jul. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Cancer. [s.l.: s.n.], 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Acesso em: 29 ago. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. [s.l.: s.n.], v.

263, 2018. Disponível em: https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/09/pr263_E.pdf. Acesso em: 29 ago. 2024.

OU, Suwen *et al.* *Fusobacterium nucleatum* and colorectal cancer: From phenomenon to mechanism. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s.l.], v. 22, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1020583>. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2022.1020583/full?trk=public_post_comment-text. Acesso em: 29 ago. 2024.

PANI, Giovambattista. *Fusobacterium* & Co. at the Stem of Cancer: Microbe-cancer stem cell interaction in colorectal carcinogenesis. **Cancers**, [s.l.], v. 30, n. 15, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15092583>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/9/2583>. Acesso em: 28 out. 2024.

PARK, Chan; HAN, Dong. Intestinal microbiota, chronic inflammation, and colorectal cancer. **Intestinal Research**, [s.l.], v. 16, n. 3, p. 338-345, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5217/ir.2018.16.3.338>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6077304/>. Acesso em: 08 ago. 2024.

PIGNATELLI, Pamela *et al.* The Role of *Fusobacterium nucleatum* in Oral and Colorectal Carcinogenesis. **Microorganisms**, [s.l.], v. 11, n. 9, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11092358>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10537357/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

QIU *et al.* The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s.l.], 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.733992>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8902753/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

RAISCH, Jennifer *et al.* Certaines bactéries de la flore commensale exacerberaient-elles la carcinogénèse colorectale? **Médecine/Sciences**, Paris, v. 32, n. 2, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1051/medsci/20163202011>. Disponível em: https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2016/02/medsci20163202p175/medsci20163202p175.html. Acesso em: 11 jul. 2024.

RYE, Marie *et al.* *Fusobacterium nucleatum* and *Bacteroides fragilis* detection in colorectal tumours: optimal target site and correlation with total bacterial load. **PLoS One**, [s.l.], v. 17, n. 1, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262416>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8740967/#sec013>. Acesso em: 06 dez. 2024.

ROSS, Michael; PAWLINA, Wojciech; BARNASH, Todd. **Atlas de Histologia Descritiva**. 7. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2012. Disponível em: <https://integrada.minhabioteca.com.br/#/books/9788536327495/>. Acesso em: 13 jul. 2024.

SANTOS, Marcell *et al.* Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 69, n. 1, 2023. DOI:

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700>. Disponível em:
<https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700>. Acesso em: 29 ago. 2024.

SENGA, Sasi; GROSE, Richard. Hallmarks of cancer – the new testament. **The Royal Society Publishing Open Biology**, Londres, v. 11, n. 1, 2021. DOI:
<https://doi.org/10.1098/rsob.200358>. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7881179/>. Acesso em: 13 jul. 2024.

SHANG, Fu-Mei; LIU, Hong-Li. *Fusobacterium nucleatum* and colorectal cancer: a review. **World Journal of Gastroenterology**, [s.l.], v. 10, n. 3, p. 71-81, 2018. DOI:
<https://doi.org/10.4251/wjgo.v10.i3.71>. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/1948-5204/full/v10/i3/71.htm>. Acesso em: 21 out. 2024.

SHI, Tao *et al.* Periodontopathogens *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* and Their Roles in the Progression of Respiratory Diseases. **Pathogens**, Suíça, v. 12, n. 9, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens12091110>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10535846/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

SHINJI, Seiichi *et al.* Recent Advances in the Treatment of Colorectal Cancer: A Review. **J-Stage**, [s.l.], v. 89, n. 3, p. 246-254, 2022. DOI: https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2022_89-310. Disponível em:
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnms/89/3/89_JNMS.2022_89-310/_article/-char/ja/. Acesso em: 29 ago. 2024.

SILVERTHORN, Dee. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**. 7. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2017. Disponível em:
<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788582714041>. Acesso em: 05 nov. 2024.

STRANDWITZ, Philip. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. **Brain Research**, Londres, v. 1693, p. 128-133, 2018. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6005194/>. Acesso em: 14 jul. 2024.

SULLIVAN, Brian; NOUJAIM, Michael; ROPER, Jatin. Cause, Epidemiology, and Histology of Polyps and Pathways to Colorectal Cancer. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**, Nova Iorque, v. 32, n. 2, p. 177-194, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.giec.2021.12.001>. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9924026/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

TILG, Herbert *et al.* The Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer. **Cancer Cell**, Estados Unidos, v. 33, n. 6, p. 954-964, 2018. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2018.03.004>. Disponível em:
[https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(18\)30072-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1535610818300722%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(18)30072-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1535610818300722%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 12 jul. 2024.

TORTORA, Gerard; FUNKE, Berdell; CASE, Christine. **Microbiologia**. 12. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2017. Disponível em:

<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582713549/>. Acesso em: 17 jul. 2024.

VALDES, Ana *et al.* Role of the gut microbiota in nutrition and health. **British Journal of Medicine**, Londres, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000740/>. Acesso em: 14 jul. 2024.

WANG, Shuang *et al.* *Fusobacterium nucleatum* Acts as a Pro-carcinogenic Bacterium in Colorectal Cancer: From Association to Causality. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, [s.l.], v. 20, n. 9, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.710165>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8417943/>. Acesso em: 14 jul. 2024.

WANG, Sumei *et al.* *Fusobacterium nucleatum* bacteremia complicated with intracranial *Porphyromonas gingivalis* and HSV-1 infection: a case report and literature review. **Biomedicine Central Infectious Diseases**, Vancouver, v. 24, n. 1, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09078-6>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10877767/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

WU, Jiao; LI, Qing; FU, Xiangsheng. *Fusobacterium nucleatum* contributes to the carcinogenesis of colorectal cancer by inducing inflammation and suppressing host immunity. **Elsevier**, Holanda, v. 12, n. 6, p. 846-851, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.03.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936523319300233>. Acesso em: 29 ago. 2024.

YANG, Yongzhi *et al.* *Fusobacterium nucleatum* Increases Proliferation of Colorectal Cancer Cells and Tumor Development in Mice by Activating Toll-Like Receptor 4 Signaling to Nuclear Factor- κ B, and p-Regulating Expression of MicroRNA-21. **Gastroenterology**, [S.l.], v. 152, n. 4, p. 851-856, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.11.018>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5555435/>. Acesso em: 05 nov. 2024.

YANG, Zhenhua; JI, Guang. *Fusobacterium nucleatum* – positive colorectal cancer. **Oncology letters**, [s.l.], v. 18, n. 2, p. 975-982, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10433>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6607099/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

YU, Long-Chen *et al.* Application of *Fusobacterium nucleatum* as a biomarker in gastrointestinal malignancies. **World Journal of Gastrointestinal Oncology**, Londres, v. 16, n. 6, p. 2271-2283, 2024. DOI: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v16.i6.227>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11236247/>. Acesso em: 29 ago. 2023.

ZHANG, Sheng; CAI, Sanjun; MA, Yanlei. Association between *Fusobacterium nucleatum* and colorectal cancer: Progress and future directions. **Journal of Cancer**, Londres, v. 18, n. 9, p. 1652-1659, 2018. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.24048>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5950595/>. Acesso em: 29 ago. 2024.