



## MODULAÇÃO MICROBIANA DO CÂNCER E SEUS INTERFERENTES

*Agnes Letícia De Barros Paula<sup>1</sup>, Daniella Felix Silva<sup>1</sup>, Laila Millena Gomes Dutra Da Silva<sup>1</sup>, Rayssa Moreira Merencio<sup>1</sup>, Ana Emília De Medeiros Roberto<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Graduandas de Bacharelado em Biomedicina pela Faculdade Internacional Da Paraíba (FPB)

<sup>2</sup>Biomédica pelas Faculdades Integradas de Patos (FIP)

Endereço para correspondência: Rodopiano Ferreira da Nóbrega, 300-F. João Pessoa/PB. Endereço eletrônico: agnesdipaula@gmail.com

### RESUMO

A microbiota humana é um ambiente de rica habitação microbiológica e exerce importante papel na homeostase corporal, principalmente no que se refere a flora intestinal. Recentes estudos retratam a influência direta e indireta desses organismos no processo carcinogênico e manifestação do câncer, doença considerada “o mal do século” por diversos autores e comunidade médica moderna. A causa desta doença ainda não é seguramente descrita na literatura e a forma como o corpo responde a suas manifestações permanece uma incógnita. Contudo, experimentações demonstram haver significativa interferência microbiológica no câncer de forma preventiva e patológica. Assim, a interrogação dos papéis da microbiota no câncer requer uma perspectiva holística.

**Palavras-Chave:** Câncer; Metabolismo; Microbiota.

## MICROBIAL MODULATION OF CANCER AND ITS INTERFERENTS

### ABSTRACT

The human microbiota is an environment of rich microbiological housing and plays an important role in body homeostasis, especially in the intestinal flora. Recent studies portray the direct and indirect influence of these organisms on the carcinogenic process and manifestation of cancer, a disease considered "the evil of the century" by several authors and the modern medical community. The cause of this disease is not yet well described in the literature, and the way the body responds to its manifestations remains an unknown. However, trials have shown that there is significant microbiological interference in cancer in a preventive and pathological way. Thus, the questioning of the roles of microbiota in cancer requires a holistic perspective.

**Keywords:** Cancer. Metabolism. Microbiota.

### INTRODUÇÃO



O câncer, nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, é uma das malignidades humanas que mais se alastram continuamente com o passar dos anos cujo estimativa é crescente e incessante devido diversos fatores, sendo eles ambientais, genéticos, externos ou até mesmo sociais, segundo o Instituto Nacional do Câncer. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo.

Embora esta doença seja geralmente considerada de herança genética do hospedeiro e fatores ambientais, o microbioma está implicado em aproximadamente 20% das malignidades humanas. O organismo humano adulto sustenta, de forma saudável, uma comunidade de microrganismos incluindo *archaea*, *eukarya*, vírus e seus elementos genéticos que constituem a microbiota humana, composta por aproximadamente 40 trilhões de bactérias e os demais microrganismos como fungos e protozoários.

Esta microbiota mantém uma relação de simbiose com o hospedeiro em que ambas as partes se beneficiam, pois esta estabelece e mantém a saúde intestinal normal, contribuindo para o desempenho de funções metabólicas, nomeadamente, na absorção de nutrientes e no desenvolvimento da resposta imunitária (onde 60% é mediada somente pela flora intestinal), podendo exacerbar variadas doenças quando ocorre disbiose, ou seja, o seu desequilíbrio, possibilitando a progressão ou regressão dos estados patológicos. Contudo, recentes testes científicos de natureza médica e acadêmica demonstram considerável influência microbiana na forma em que as bactérias regulam, percebem, respondem e até mesmo permitem a carcinogênese.

O presente trabalho revisativo justifica-se relevante ao agregar na literatura dados e exposições da comunidade científica no cenário atual de pesquisa a fim de buscar terapêuticas alternativas contra o câncer e melhorar a compreensão médica sobre determinada patologia e suas variações, visto que há estudos concluídos e em andamento acerca do tema levantando as hipóteses de forma embasada e coerente.

O processo carcinogênico ainda circunda dúvidas e não tem sua causa consolidadamente definida. Logo, as novas descobertas e relatos experimentais somam de forma positiva tudo que, em suma, contribua na eficácia do tratamento e prevenção desta doença. Assim, a interrogação dos papéis da microbiota no câncer requer uma perspectiva holística.

Visto que a medicina tradicional e alguns autores por muitas vezes tendem não englobar a ação microbiana com patologias de maior morbidade como o câncer, por



exemplo, medidas são necessárias para resolver o impasse. Estudos e experimentações específicas na área e nas diversas ramificações do assunto estão em evidência no meio científico. A revisão aqui apresentada tem como objetivo compreender, bem como analisar, a indicativa relação entre a microbiota e o processo carcinogênico, sua interação mediante terapias e respostas metabólicas, verificando o cenário atual de pesquisa científica na área em questão.

## **METODOLOGIA**

Levando em consideração os relatos e as descrições até então componentes da literatura, foi realizada uma vasta e exaustiva revisão bibliográfica a partir de 15 artigos científicos compreendendo o período de 2017 a 2019 e levantamentos epidemiológicos mediante pesquisa de natureza quantitativa a partir das buscas nas bases de dados online SCIELO, LILACS, MEDLINE, BVS E Google Acadêmico, baseado nas palavras-busca “microbiota”; e “câncer”.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

Os interferentes bacterianos advém na carcinogênese por diversas formas. Tanto na maneira em que esse processo é possível como na forma em que o mesmo se aloja nas células do hospedeiro. A grande maioria destas experimentações observaram continuamente em camundongos processos cancerígenos de manifestações clínicas e laboratoriais distintas.

Os milhares de tipos diferentes de microrganismos presentes na microbiota trabalham em conjunto promovendo a simbiose que ajuda na resistência e redução de danos ao hospedeiros mediante o câncer. Mas de que forma?

Alguns cientistas relatam em seus testes a presença de maior proliferação e aceleração do tumor e metástase de cânceres colorretais em paciente cujo a flora intestinal é disbiótica. Ou seja, não é harmônica. Com o início do alojamento do câncer nos tecidos ocorre a imunoregulação como resposto fisiológica por meio de apoptose ou fagocitose programadas das células tumorais. Entretanto, em pacientes que previamente apresentaram sinais e diagnósticas e desequilíbrio microbiológico intestinal ou apresentam frequentes quadros de diarreias, vômitos e má absorção alimentar tem períodos de remissão



significativamente reduzidos, metástases precoces e má resposta a quimioterapias. Observou-se que o mecanismo de imunomodulação na carcinogênese pode reger o equilíbrio da proliferação e morte celular nos tecidos. (3)

Sabe-se que existem tumores causados por microrganismos como o HPV (papiloma vírus humano), *helicobacter pylori*, vírus da hepatite b e c, dentre outros. Ademais, o que surpreende é a presença documentada quase obrigatória de algum microrganismo alojado no tumor dentro de seus hospedeiro, muitas vezes organismos locais que habitam determinado ambiente inóspito como forma de se reproduzir e se nutrir mais facilmente.

Experimentações demonstram que compostos químicos produzidos pelas bactérias podem mudar fisicamente a localização de marcadores químicos que aderem ao nosso genoma. A manipulação genética de bactérias é uma alternativa cientificamente mais viável por se tratar do trabalho específico, como alteração de um genoma. Além de promover maior capacidade de liberação enzimática nociva a células mais frágeis, como as tumorais mediante quimioterapia, há projetos de manipulação também proteica interna das células bacteriana para utilizá-las como aliadas no transporte dos fármacos as células-alvo, preservando assim os pacientes dos efeitos colaterais da terapêutica química.

Através da imunorregulação, é possível obter com maior precisão a eficácia da imunoterapia, medida de maior inovação científica atualmente. Segundo as experimentações, a transfusão microbiológica entre dois organismos, sendo eles um saudável, é capaz de fornecer um reforço combatente ao sistema imune através desse transplante de flora.

As bactérias geneticamente modificadas também são capazes de ajudar da detecção tumoral como uma espécie de probiótico. A ponderação especificamente dos metabólitos microbianos gerados no microambiente tumoral, crescimento e disseminação do câncer adiciona outro ângulo terapêutico e diagnóstico para o direcionamento de cânceres através de alterações metabólicas, uma questão literal de vida e morte.

## CONCLUSÃO

As bactérias do nosso corpo desempenham um papel enorme em como respondemos ao câncer e seu tratamento. Tais microrganismos podem conter a chave para o futuro de como tratamos esta doença.

Esta revisão concluiu que a modulação microbiana do câncer interfere todo o processo clínico em suas fases pré, durante e pós, uma vez que o organismo saudável apresenta-se



capaz de, através da imunorregulação mediada pela flora, combater, retardar e, inconclusivamente, eliminar algumas células cancerígenas de forma a promover estagnação tumoral.

Atribuir papéis causais no câncer a comunidades microbianas, seus membros e agregar atividades biomoleculares a essas categorias exigirá um compromisso substancial de pesquisa. Esta revisão considera como a microbiota pode ampliar ou atenuar a carcinogênese, a responsividade à terapêutica do câncer e as complicações associadas a doença.

## REFERÊNCIAS

1. ALVES MJ, NUNES A, FERNANDES F. Microbiota intestinal – impacto na saúde do hospedeiro. 4th IPLEiria International Health Congress: Global health trends. Leiria. 2018.
2. HELMINK BA, KHAN AM, HERMANN A, GOPALAKRISHNAN V, WAGO JÁ. The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nature Medicine* 25, 377–388. 2019.
3. BULTMAN SJ. The microbiome and its potential as a cancer preventive intervention. *Semin Oncol.* 2017; 43(1):97-106. 2019.
4. ZITVOGEL L, MA Y, KROEMER G, GAJEWSKI TF. The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies. *Science* Vol. 359, Issue 6382, pp. 1366-1370. 2018.
5. YU J, FENG W, WONG SH, ZHANG D, LIANG QY, QIN Y, et al. *Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer.* *BMJ Journals.* 2018.
6. MA C, HAN M, HEINRICH B, FU Q, ZHANG Q, SANDHU M, et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells. *Science.* Vol. 360, Issue 6391, eaan5931. 2018.
7. PETERS AB, HAYES RB, GOPARAJU C, REID C, PASS CR, AHN J. Vol. 360, Issue 6391, eaan5931. AACR Publications. 2019.
8. LU H, REN Z, LI A, LI J, XU A, ZHAN. Tongue coating microbiome data distinguish patients with pancreatic head cancer from healthy controls. *Journal of Oral Microbiology.* 2019.
9. MADDI A, SABHAEWAL A, VIOLANTE T, MANUBALLA S, GENCO R, PATNAIK S, et al. The microbiome and lung câncer. *J Thorac Dis.* 11(1): 280–291. 2019.
10. MARKOWSKI M, BOORJIAN AS, BURTON JP, HANN NM, INGERSOLL M, SAMAN MV. The Microbiome and Genitourinary Cancer: A Collaborative Review. *Platinum Priority – Review – From Lab to Clinic* *Editorial by Dick A.W. Janssen on pp. 647–648 of this issue.* 2018.