

# Microbiota oral asociada a cáncer

BLANCA R. IBIETA-ZARCO, JAIME G. DE LA GARZA-SALAZAR Y JOSÉ FERNANDO ORTIZ-HERNÁNDEZ

*Servicio Dental e Investigación, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México*

---

## RESUMEN

---

El microbioma humano es el total de microorganismos con su material genético que vive en un individuo. Asimismo, existen ecosistemas particulares en distintas regiones del organismo que originan un grupo específico de microorganismos llamado microbiota, en los últimos años investigaciones han reportado el rol de la microbiota oral asociado a la carcinogénesis. La microbiota oral unida a otros factores etiológicos tiene un papel crucial en el desarrollo de enfermedades crónicas como caries dental, enfermedad periodontal, lesiones premalignas de mucosa oral y alteraciones celulares degenerativas que llegan a provocar cáncer. Actualmente se utiliza la metagenómica para identificar la relación huésped-patógeno de bacterias de especies específicas entre las que se encuentran *Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum*, que junto con otras intervienen en el proceso de la carcinogénesis; este método facilita el conocimiento del mecanismo de acción que pueden inducir las bacterias para malignizar las células epiteliales de la cavidad oral. El objetivo de este estudio fue investigar evidencias en ensayos recientes que sugieren la correlación causal entre la microbiota oral y el carcinoma de células escamosas.

**Palabras clave:** Microbiota oral. Carcinoma células escamosas. Metagenómica.

---

### Correspondencia:

\*Blanca R. Ibieta-Zarco

E-mail: ibieta2000@hotmail.com

---

Recibido para su publicación: 08-12-2018

Aceptado para su publicación: 08-04-2019

## ABSTRACT

The human microbiome is the total of microorganisms with their genetic material that lives in an individual. There are also particular ecosystems in different regions of the organism that originate a specific group of microorganisms called microbiota; in recent years research has reported the role of the microbiota oral associated with carcinogenesis. Oral microbiota, together with other etiological factors, plays a crucial role in the development of chronic diseases such as dental caries, periodontal disease, premalignant lesions of the oral mucosa and degenerative cellular alterations that cause cancer. Currently, metagenomics is used to identify the host-pathogen relationship of bacteria of specific species, including *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, and others involved in the carcinogenesis process. This method facilitates the knowledge of the mechanism of action that can induce bacteria to malignify the epithelial cells of the oral cavity. The aim of this study was to investigate evidence in recent trials suggesting the causal correlation between oral microbiota and squamous cell carcinoma. (J CANCEROL. 2019;6:13-20)

Corresponding author: Blanca R. Ibieta-Zarco, ibieta2000@hotmail.com

**Key words:** Oral microbiota. Squamous cell carcinoma. Metagenomics.

## INTRODUCCIÓN

En el cáncer oral (CO) el tipo histológico de mayor prevalencia es el carcinoma de células escamosas (CE) o epidermoide, constituyendo más del 90% y el principal factor etiológico para promover esta enfermedad es el efecto sinérgico que se forma por el consumo de tabaco y alcohol, lo cual genera daño tisular y afecta la composición polimicrobiana oral y nasal. Además, otros factores de riesgo involucrados son: el virus de papiloma humano del tipo VPH16 asociado con un 25% de los cánceres de cabeza y cuello, y con el 60% de los cánceres de orofaringe; de la misma manera, las infecciones bacterianas de cavidad oral son un factor de riesgo que se identifica por la presencia de la enfermedad periodontal provocada por la deficiente higiene oral; y otro factor es la carga genética, presente en un 10% de los casos, que aumenta el riesgo de CO. Existen también los hábitos de estilo de vida, la correlación con factores demográficos que influyen causando alteraciones en el microbioma del organismo<sup>1-6</sup>.

El hábito del tabaco produce efectos químicos, físicos y mecánicos que en conjunto dañan la mucosa oral, encontrando presencia de monóxido de carbono en la sangre, así también el permanente flujo de nicotina y cotinina inducen a una vasoconstricción periférica e inhibición de la inflamación aguda, favoreciendo la inflamación crónica localizada en la cavidad oral, medio adecuado para la propagación y proliferación de bacterias de la microbiota oral, lo que ayuda a la formación de lesiones premalignas y malignas<sup>7</sup>.

De acuerdo con la literatura, cerca del 15% de CO se considera idiopático, por lo que se ha estudiado la relación que pueden llegar a tener como factor de riesgo las infecciones de tipo bacteriano<sup>8</sup>.

En las últimas dos décadas se han observado evidencias significativas acerca de la asociación de algunas bacterias que se encuentra en el microbioma del organismo asociadas al cáncer. El carcinógeno bacteriano más conocido es *Helicobacter pylori* en el cáncer gástrico y el tejido lin-

foide asociado a la mucosa (MALT) en linfomas, considerándose que estos patógenos tienen impacto en el desarrollo de cáncer del tracto gastrointestinal. Asimismo pueden encontrarse y afectar la cavidad oral otros como *Salmonella typhi*, que se asocia con cáncer de vesícula biliar, y *Bacteroides fragilis* y *Fusobacterium nucleatum* en el cáncer colorrectal, esto ha hecho que se indague sobre la posible intervención de las bacterias en la carcinogénesis oral<sup>9-12</sup>.

Se han identificado algunas especies específicas que se correlacionan fuertemente con el COCE, como *Streptococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Prevotella* sp., *Fusobacterium* sp., *Porphyromonas gingivalis* y *Capnocytophaga gingivalis*.

Muchos trabajos han demostrado que dos especies periodontopatógenas orales como *F. nucleatum* y *P. gingivalis* desempeñan el papel más importante en el desarrollo de la carcinogénesis oral, colorrectal y pancreática<sup>13-19</sup>. Así, también han sido relacionadas las bacterias de los géneros *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Veillonella*, *Actinomyces*, *Clostridium*, *Haemophilus* y *Enterobacteriaceae* con lesiones premalignas epiteliales y malignas<sup>20-22</sup>.

Algunos investigadores plantearon tres mecanismos de acción con respecto al papel de la microbiota oral en la patogénesis del cáncer. El primero es la estimulación bacteriana de la inflamación crónica, donde los mediadores inflamatorios producidos en este proceso causan o facilitan la proliferación celular, la mutagénesis, la activación del oncogén y la angiogénesis. El segundo mecanismo atribuido a las bacterias que puede influir en la patogénesis del cáncer al afectar la proliferación celular es la activación de factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) y la inhibición de la apoptosis celular. Y en el tercer mecanismo es que las bacterias producen algunas sustancias que actúan de manera cancerígena<sup>23,24</sup>.

---

## LA MICROBIOTA ORAL ASOCIADA A LA CARCINOGENESIS

---

La incidencia de COCE parece estar aumentando en todo el mundo a pesar de las campañas de detección oportuna y tratamientos multidisciplinarios que actualmente se realizan; quizá esto se deba al posible rol que juega la microbiota oral en el desarrollo de la carcinogénesis, la cual en ocasiones llega a presentar un desequilibrio del microbioma (disbiosis), relacionado con una serie de eventos sistémicos, higiénicos orales, descamaciones del epitelio de la mucosa oral provocadas por malos hábitos como tabaco, alcohol, dietéticos e infecciones crónicas, modificando de esta forma el ecosistema oral, condición que favorece la proliferación y coagregación bacteriana dando origen al biofilm dental (placa dentobacteriana), conglomerado rico en bacterias aerobias y anaerobias, rodeadas por una matriz intercelular de polímeros de origen microbiano y saliva<sup>4,7</sup>.

Las bacterias periodontopatógenas del biofilm dental se pueden clasificar y distribuir de acuerdo con la pirámide de Haffaje y Socransky en varios complejos microbiológicos que se encuentran anclados en la película adquirida del diente, dividiéndolos en colonizadores tempranos y tardíos; conforme se van agregando nuevas bacterias el biofilm se vuelve más agresivo y complejo para el tejido gingival<sup>25</sup>.

Si el biofilm dental no se elimina con hábitos de higiene oral, tiende a calcificarse por acción de la saliva convirtiéndose en cálculo dental, este sirve como nicho para la fijación de bacterias anaerobias con mayor patogenicidad y virulencia, lo que origina una enfermedad inflamatoria crónica llamada enfermedad periodontal.

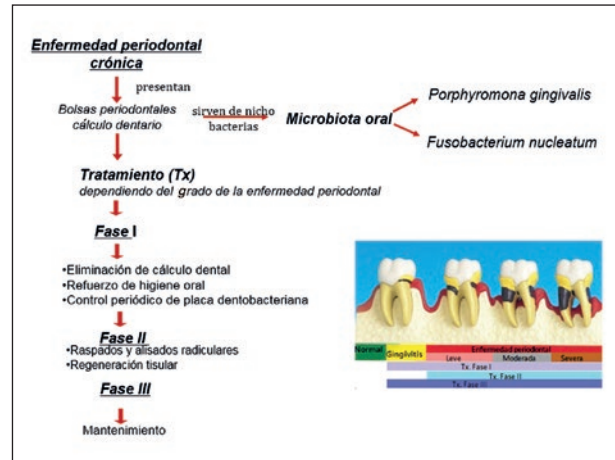
La enfermedad periodontal es una patología de los tejidos de soporte dental causada por acumulación crónica de bacterias periodontopatógenas que forman el cálculo dental, la cual puede ser

aguda o crónica de acuerdo con su agresividad y persistencia temporal; puede presentarse localizada, dependiendo del número de áreas afectadas, o generalizada, cuando abarca todo el periodonto de la cavidad oral. Sin embargo, la enfermedad periodontal avanzada en apariencia clínica muestra signos como: inflamación, sangrado, movilidad dental, bolsas periodontales profundas y destrucción ósea del maxilar, características clínicas similares al carcinoma oral de células escamosas<sup>15,26</sup>.

El tratamiento de la enfermedad periodontal se establece de acuerdo con lo avanzado de la infección del periodonto, existe el manejo conservador, que consiste en la eliminación del cálculo dental supragingival e infragingival, y el manejo quirúrgico, que se realiza por medio de raspado y alisado radicular, injertos óseos y regeneraciones tisulares. Por lo que es importante inducir al paciente hábitos de higiene oral adecuados y controles periódicos para mantener estable esta enfermedad (Fig. 1).

En la composición de la microbiota oral las bacterias se encuentran adheridas a las superficies dental y de encía, se dividen en colonias tempranas y tardías, y presentan mecanismos de unión mediante receptores que difieren entre bacteria-bacteria; estas se pegan por medio de proteínas llamadas adhesinas, existen también algunos receptores que son compatibles con la película adquirida encargándose del desarrollo de la inflamación de los tejidos de soporte del diente, y de la formación de infecciones periodontales que afectan las células epiteliales de la cavidad oral, esto ayuda a estimular el desarrollo de lesiones premalignas y cancerosas (Fig. 2).

Al presentarse el primer mecanismo de acción en la microbiota oral para la patogénesis del cáncer, las bacterias orales, especialmente las especies anaeróbicas como *P. gingivalis*, *Prevotella* y *Fusobacterium* son las responsables de infecciones periodontales e inducir los procesos inflamatorios crónicos, así también estas bacterias estimulan la

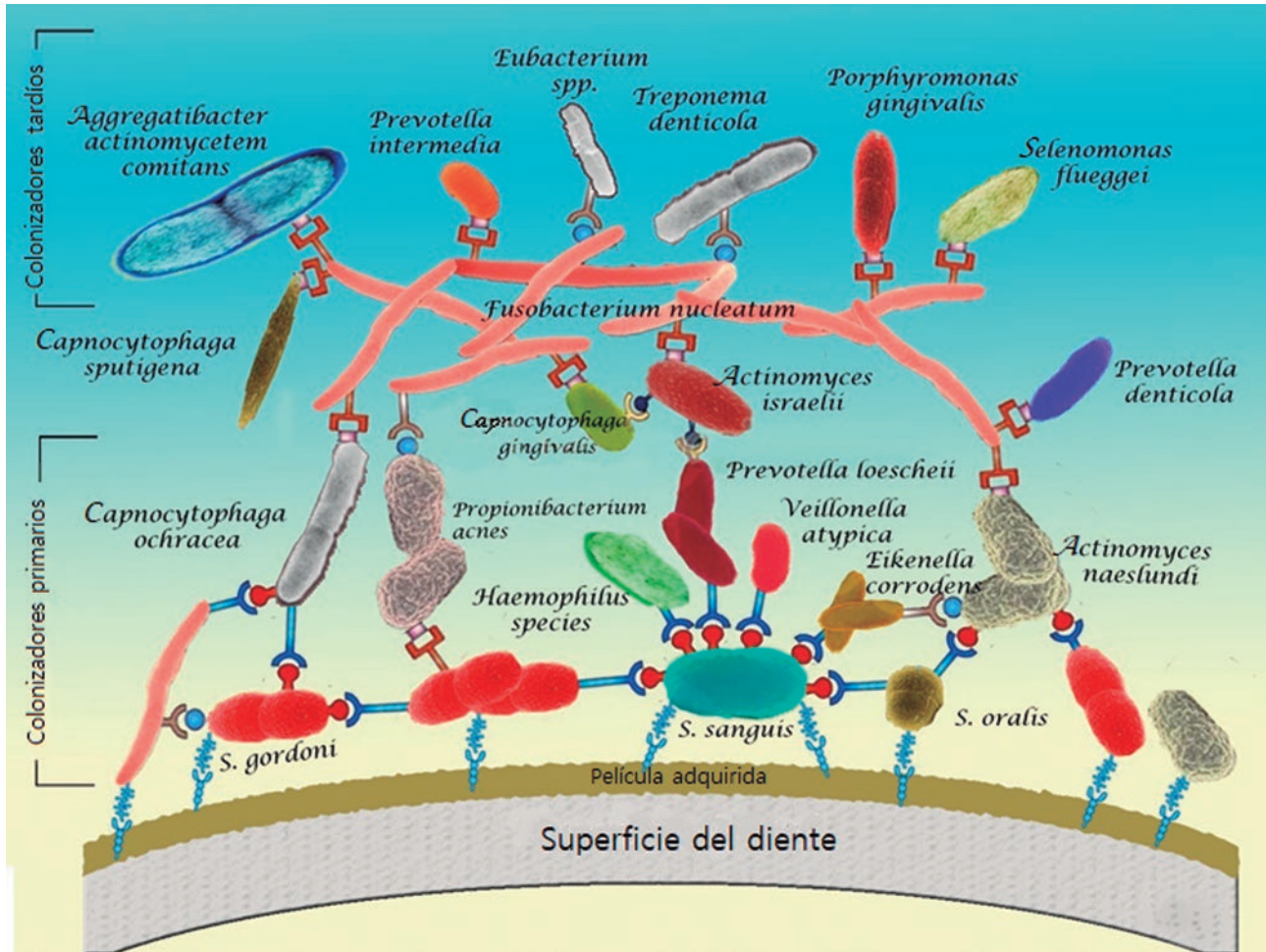


**Figura 1.** Organigrama del proceso de la enfermedad periodontal en la cavidad oral y tratamiento.

producción de mediadores inflamatorios, efectos nocivos sobre los fibroblastos, las células epiteliales, endoteliales y componentes de la matriz extracelular, lo que provoca que la microbiota oral sufra disbiosis, lo que genera un cúmulo de bacterias periodontopatógenas causando daño tisular e inflamación crónica, todos estos efectos han sido considerados factores promotores de riesgo en el desarrollo de la carcinogénesis oral<sup>24,27,28</sup>.

Estudios previos informaron que por medio de cultivos bacterianos mostraban aumento en la proporción de bacterias anaerobias y aerobias encontradas abundantemente en la superficie del COCE, las bacterias más prevalentes encontradas eran *P. gingivalis* y *F. nucleatum*<sup>20,29</sup>, igualmente presentaban altos conteos salivales de bacterias como *C. gingivalis*, *Prevotella melaninogénica* y *Streptococcus mitis*<sup>14,30,31</sup>.

Asimismo, en la enfermedad periodontal crónica se encontró fuertemente asociada la bacteria *P. gingivalis*, que es un bacilo gramnegativo que utiliza distintos mecanismos enzimáticos parecidos a la enzima digestiva tripsina generando daño tisular (colagenásica), inhibe la apoptosis celular en las zonas de invasión (por lo tanto aumenta la vida y proliferación celular), es capaz de resistir a



**Figura 2.** Ilustra la microbiota oral formadora: procesos de inflamación, enfermedad periodontal y promotores de la carcinogénesis.

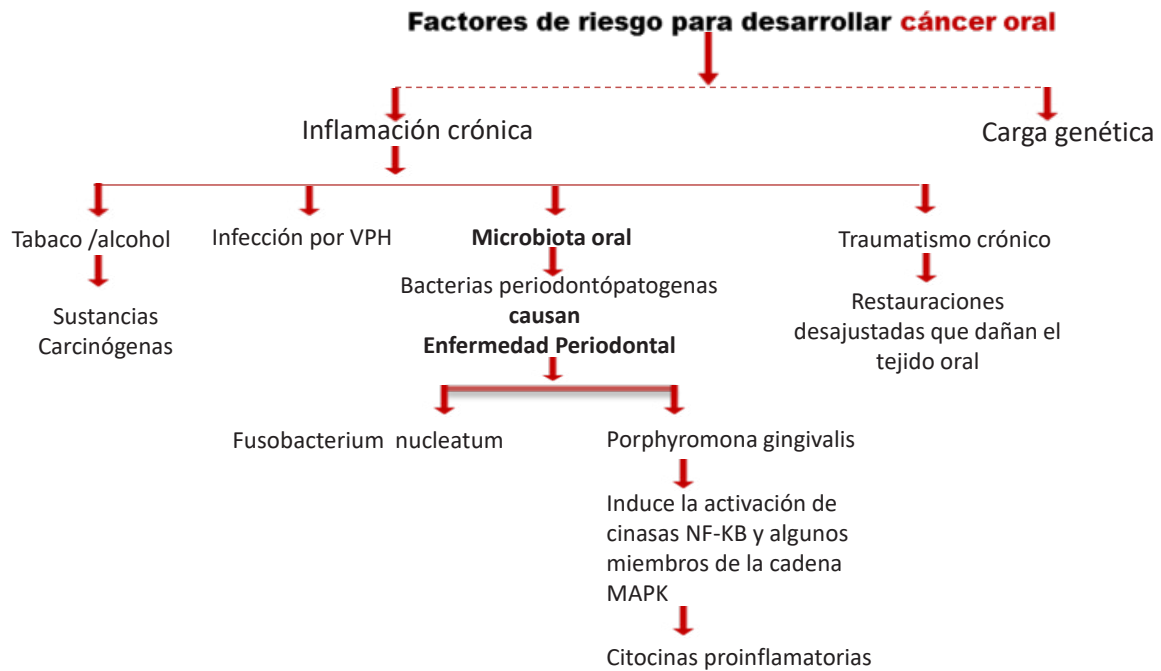
los mecanismos de defensa del huésped y para poder proliferar necesita un ambiente anaerobio con rango de temperatura de 37-38 °C, se considera que su nicho de crecimiento ideal son las bolsas periodontales mayores a 4 mm, siendo este uno de los signos clínicos de la enfermedad periodontal.

Las interacciones entre la bacteria *P. gingivalis* y las células epiteliales pueden afectar el desarrollo del fenotipo oncogénico, lo que implica que puede tener potencial modificador de riesgo bacteriano<sup>32,33</sup>, por lo que la presencia de enfermedad periodontal en boca altera la microbiota oral y al relacionarse con otros factores de riesgo incrementan el desarrollo de carcinogénesis (Fig. 3).

Aproximadamente el 20% de los cánceres en humanos están relacionados con infección microbiana, el rol que juega las bacterias en la etiología del COCE ha atraído la atención gradualmente<sup>8</sup>.

Recientemente la metagenómica persigue obtener las secuencias y análisis del genoma de diferentes bacterias a gran escala, permitiendo construir base de datos genómicos y realizar linajes microbianos específicos, este método es una herramienta valiosa para identificar a las bacterias que están involucradas en el complejo del biofilm oral, facilita entender su potencial genético, permite comprender mejor la patología oral y distinguir si los cambios que predisponen a la enfermedad ocurren primero en el huésped o a nivel microbiano.





**Figura 3.** Factores de riesgo asociados al cáncer oral.

VPH: virus del papiloma humano; NF-KB: factor nuclear kappa B; MAPK: proteína cinasa activada por mitógeno.

Se han diseñado técnicas moleculares de análisis que no dependen de cultivos bacterianos, como son los métodos basados en el estudio del gen 16S rRNA, el cual está presente en todas las bacterias y es lo suficientemente conservado como para poder alinear de forma precisa las posiciones homólogas de unas especies con otras, y además poseen la suficiente variabilidad en determinadas regiones para llevar a cabo los estudios filogenéticos, que son detectados por medio de la técnica de reacción de polimerasa en cadena (RPC), inmunohistoquímica e hibridación *in situ* (fluorescencia).

Por lo tanto, el análisis de esa secuencia genómica tiene una gran relevancia en el desarrollo de la taxonomía moderna de las células procariontas<sup>34,35</sup>.

Por medio de la técnica de secuenciación se detectaron presencia de las siguientes bacterias: *Streptococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Prevotella* sp., *Fusobacterium* sp., *P. gingivalis* y *C. gingivalis*, relacionadas con lesiones premalignas

orales y COCE, las cuales actúan en sinergia con las demás bacterias del complejo oral generando disbiosis en la microbiota oral. Algunos ensayos han revelado la existencia de dos especies específicas periodontopatógenas orales potencialmente asociadas a la carcinogénesis como *P. gingivalis* y *F. nucleatum*. Estas infectan a las células epiteliales regulando e incrementando la expresión de los genes implicados en las rutas de señalización de la respuesta inmunitaria proinflamatoria en células epiteliales orales de lesiones premalignas y malignas<sup>32</sup>, desempeñando un papel importante en la progresión del CO<sup>35</sup>.

Algunos investigadores concluyeron que algunas bacterias que conforman la microbiota oral pueden ser potencialmente oncogénicas y podrían ser usadas como biomarcadores para detectar lesiones epiteliales premalignas y malignas orales (Fig. 4).

Los ensayos realizados por medio de metagenómica con las técnicas de secuenciación y el aná-

Referencia	Hallazgos importantes relacionados a bacterias (Biomarcadores)
20 Nagy	Se analizaron casos de pacientes sanos y con COCE, concluyendo que los géneros bacterianos Veillonella, Fusobacterium, Prevotella, Porphyromonas, Actinomyces, Clostridium, Haemophilus, Streptococcus y Enterobacteriaceae, están aumentados en tejido tumoral de COCE.
14 Mager	Se realizaron análisis de saliva en pacientes sanos y con COCE concluyendo que existe una mayor presencia de bacterias (Capnocytophaga gingivalis, Prevotella melaninogenica, Streptococcus mitis) en muestras de saliva de pacientes con COCE, por lo que podrían ser consideradas como marcador diagnóstico de cáncer oral.
15 Katz	Analizaron biopsias de tejido tumoral de COCE con diferente grado de diferenciación celular, concluyendo que los tumores tienen abundantes colonias de la bacteria Porphyromona gingivalis.
16 Pushalkar	Analizaron y compararon muestras de saliva en pacientes con COCE y pacientes sanos, teniendo como resultado que la microbiota oral (mayoritariamente la familia Firmicutes y bacteroidetes) se encuentra aumentada en tumores de carcinoma oral de células escamosas, deduciendo que el rol de las bacterias facilita la inflamación crónica lo cual favorece la progresión de cáncer oral.
29 Bolz	Realizaron cultivos de bacterias orales en pacientes con COCE, de alto riesgo (fumadores y con hábito de alcohol) sin signos de COCE y pacientes sanos, teniendo como conclusión que el Biofilm del COCE presenta una mayor proporción de bacterias anaerobias.
37 Mok	La microbiota oral de los pacientes sanos y con COCE presentan diferencias significativas, siendo las familias Bacteroidetes Firmicutes y Proteobacteria más abundantes en lesiones premalignas y tumores de COCE, por lo tanto las bacterias orales podrían ser biomarcadores potenciales para distinguir individuos sanos, con lesiones premalignas y COCE
38 Lee	Tomaron muestras de saliva en pacientes con COCE, lesiones premalignas y sanos, concluyendo que los géneros Bacillus, Enterococcus, Parvimonas, Peptostreptococcus y Slackia, se encuentra en mayor proporción en individuos con lesiones premalignas y COCE.
39 Yang	Clasificaron a los pacientes en 4 grupos: pacientes sanos, con COCE grado 1, COCE grado 2 y 3 y COCE grado 4 (De acuerdo a la clasificación de American Joint Committee on Cancer), tomaron muestras de los pacientes con ayuda de enjuagues orales y concluyeron que la microbiota oral presenta cambios estructurales en relación a la progresión del COCE, por lo que se podrían utilizar las bacterias como marcadores diagnósticos de cáncer.
26 Chang	Tomaron muestras de placa subgingival y de tejido oral en pacientes sanos, con lesiones premalignas y COCE, obteniendo como resultado que las bacterias periodontopatógenas (Porphyromona gingivalis, Fusobacterium nucleatum y Streptococcus sanguinis) se encuentran aumentadas en lesiones premalignas y tumores de COCE,

**Figura 4.** Ensayos de la microbiota oral asociada con la carcinogénesis.

lisis del genoma a gran escala, coincidieron en que las bacterias podrían ser biomarcadores para detectar e identificar la presencia de lesiones epiteliales premalignas orales y COCE, es importante considerar el papel que tiene la microbiota oral, ya que forman una comunidad ecológica compleja que influye en la salud oral y sistémica<sup>36-40</sup>.

El control de las enfermedades relacionadas con el biofilm dental aún no es específico y se centra en la eliminación del cálculo dentario por medios mecánicos, como la profilaxis dental, y quirúrgicos, cuyo objetivo es restablecer el ecosistema oral y mantenerlo sano. Por lo que es significativa la modulación de la microbiota oral, ya que de lo contrario podría ser potencialmente oncogénica.

## CONCLUSIÓN

Los avances en biología molecular han desarrollado técnicas efectivas para analizar el genoma humano y bacteriano desencadenando temas de discusión y experimentación sobre la etiología de la carcinogénesis asociada a la microbiota oral.

Los ensayos revisados en este estudio reportaron que el CO asociado con las bacterias periodontopatógenas de la boca puede incrementarse por la deficiente higiene oral provocando disbiosis, que favorece la aparición de enfermedad periodontal. Esto sugiere que *P. gingivalis* sea la principal promotora de la alteración y malformación celular, que al unirse a otras bacterias potencia el desarrollo de

lesiones premalignas orales y COCE, es por esto la importancia del impacto de la microbiota oral.

La evaluación del periodonto de la cavidad oral es relevante para disminuir el riesgo de la evolución de la carcinogénesis, evitando así la aparición de lesiones premalignas orales y COCE. Debe realizarse por medio de una historia clínica dental que incluya periodontograma y estudios de imagenología, para diagnosticar la presencia y grado de la infección periodontal, ya que podría considerarse un factor de riesgo inductor del desarrollo de CO.

## BIBLIOGRAFÍA

- Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24:491-508.
- Chinn SB, Myers JN. Oral cavity carcinoma: current management, controversies and future directions. *J Clin Oncol*. 2015;33:3269-76.
- Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:1143-54.
- Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: clinical features. *Oral Oncol*. 2010;46:414-7.
- Rischin D, Ferris RL, Le QT. Overview of advances in head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:3225-26.
- Scully C. Oral squamous cell carcinoma; from a hypothesis about a virus, to concern about possible sexual transmission. *Oral Oncol*. 2002;38:227-34.
- Petersen PE. Oral cancer prevention and control the approach of the World Health Organization. *Oral Oncol*. 2009;45:454-60.
- Chocolatwala N, Chaturvedi P, Desale R. The role of bacteria in oral cancer. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2010;31(4):126-31.
- Mager D. Bacteria and cancer: cause, coincidence or cure? A review. *J Transl Med*. 2006;4:14.
- Nagaraja V, Eslick G. Systematic review with meta-analysis: the relationship between chronic *Salmonella typhi* carrier status and gall-bladder cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:745-50.
- Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012;22:292-8.
- Toprak NU, Yagci A, Gulluoglu BM, Akin ML, Demirkalem P, Celenk T, et al. A possible role of *Bacteroides fragilis* enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:782-6.
- Sasaki M, Yamaura C, Ohara-Nemoto Y, Tajika S, Kodama Y, Ohya T, et al. *Streptococcus anginosus* infection in oral cancer and its infection route. *Oral Dis*. 2005;11:151-6.
- Mager D, Haffajee A, Devlin P, Norris C, Posner M, Goodson J. The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: A descriptive, nonrandomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. *J Transl Med*. 2005;3:27.
- Katz J, Onate MD, Pauley KM, Bhattacharyya I, Cha S. Presence of *Porphyromonas gingivalis* in gingival squamous cell carcinoma. *Int J Oral Sci*. 2011;3:209-15.
- Pushalkar S, Ji X, Li YE C, Yegnanarayana R, Singh B, Li X, et al. Comparison of oral microbiota in tumor and non-tumor tissues of patients with oral squamous cell carcinoma. *BMC Microbiol*. 2012;12:144.
- Atanasova KR, Yilmaz O. Looking in the *Porphyromonas gingivalis* cabinet of curiosities: The microbiome the host and cancer association. *Mol Oral Microbiol*. 2014;29:55-66.
- Galvão-Moreira LV, Da Cruz, MC. Oral microbiome, periodontitis and risk of head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2016;53:17-9.
- Lee WH, Chen HM, Yang SF, Liang, C, Peng CY, Lin FM, et al. Bacterial alterations in salivary microbiota and their association in oral cancer. *Sci Rep*. 2017;7:16540.
- Nagy KN, Sonkodi I, Szöke I, Nagy E, Newman HN. The microflora associated with human oral carcinomas. *Oral Oncol*. 1998;34:304-8.
- Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, Dreolini L, Krzywinski M, Strauss J, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012;22:299-306.
- Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M, et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe*. 2013;14:207-15.
- Karpinski TM. Role of oral microbiota in cancer development. *Microorganisms*. 2019;7(1):20.
- Feller L, Altini M, Lemmer J. Inflammation in the context of oral cancer. *Oral Oncol*. 2013;49:887-92.
- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent Jr. RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25:134-44.
- Chang C, Geng F, Shi X, Li Y, Zhang X, Zhao X, et al. The prevalence rate of periodontal pathogens and its association with oral squamous cell carcinoma. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019;103:1393.
- Tezal M, Sullivan MA, Hyland A, Marshall JR, Stoler D, Reid ME, et al. Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:2406-12.
- Wang L, Ganly I. The oral microbiome and oral cancer. *Clin Lab Med*. 2014;34:711-19.
- Bolz J, Dosá E, Schubert J, Eckert AW. Bacterial colonization of microbial biofilms in oral squamous cell carcinoma. *Clin Oral Investig*. 2014;18:409-14.
- Pushalkar S, Mane SP, Ji X, Li Y, Evans C, Crasta OR, et al. Microbial diversity in saliva of oral squamous cell carcinoma. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2011;61(3):269-77.
- Meurman JH, Uittamo J. Oral micro-organisms in the etiology of cancer. *Acta Odontol Scand*. 2008;66:321-26.
- Groeger S, Jarzina F, Domann E, Meyle J. *Porphyromonas gingivalis* activates NF $\kappa$ B and MAPK pathways in human oral epithelial cells. *BMC Immunology*. 2017;18:1-13.
- Ha NH, Woo BH, Kim DJ, Ha ES, Choi JI, Kim SJ, et al. Prolonged and repetitive exposure to *Porphyromonas gingivalis* increases aggressiveness of oral cancer cells by promoting acquisition of cancer stem cell properties. *Tumour Biol*. 2015;36(12):9947-60.
- Wang J, Jia H. Metagenome-wide association studies: fine-mining the microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14:508-22.
- Serrano-Coll HA, Sánchez-Jiménez M, Cardona-Castro N. Conocimiento de la microbiota de la cavidad oral a través de la metagenómica. *Rev CES Odont*. 2015;28(2):112-18.
- Zhao H, Chu M, Huang Z, Yang X, Ran S, Hu B, et al. Variations in oral microbiota associated with oral cancer. *Sci Rep*. 2017;7:11773-9.
- Mok SF, Karuthan C, Cheah YK, Ngeow WC, Rosnah Z, Yap SF, et al. The oral microbiome community variations associated with normal, potentially malignant disorders and malignant lesions of the oral cavity. *Malaysian J Pathol*. 2017;39(1):1-15.
- Lee WH, Chen HM, Yang SF, Liang C, Peng CY, Lin FM, et al. Bacterial alterations in salivary microbiota and their association in oral cancer. *Sci Rep*. 2017;7(1):16540.
- Yang CY, Yeh YM, Yu HY, Chin CY, Hsu CW, Liu H, et al. Oral microbiota community dynamics associated with oral squamous cell carcinoma staging. *Front Microbiol*. 2018;9:862.
- Zhang Y, Wang X, Li H, Ni C, Du Z, Yan F. Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomed Pharmacother*. 2018;99:883-93.