

## La microbiota en el desarrollo, diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón

### The Microbiota in the Development, Diagnosis and Treatment of Lung Cancer

Roselín Zaldívar Valdés<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0009-0006-3976-0279>

Daniel Cabezas González<sup>1</sup> <https://orcid.org/0009-0004-9085-0064>

Daniel Jesús Rodríguez Moreno<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7550-3268>

<sup>1</sup>Universidad de La Habana, Facultad de Biología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [roselinzaldivar@gmail.com](mailto:roselinzaldivar@gmail.com)

#### RESUMEN

**Introducción:** La microbiota se conoce como una población de microorganismos que interactúan funcional y metabólicamente. Un equilibrio de esta es crucial para el desarrollo del sistema digestivo, el sistema nervioso, los pulmones y el sistema inmune. Las alteraciones en la microbiota, un proceso conocido como disbiosis, pueden contribuir al desarrollo de enfermedades e incluir al cáncer. El cáncer de pulmón resulta la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo. Se ha planteado la hipótesis de que el microbioma podría estar involucrado en el desarrollo de alrededor del 15 % de los casos de cáncer de pulmón.

**Objetivo:** Describir la influencia de la microbiota y su disbiosis en el cáncer de pulmón y en las terapias asociadas a este.

**Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos Google Académico, SciELO, Web of Science y PubMed. Se empleó como estrategia de

búsqueda la combinación de términos en español e inglés. Se seleccionaron 30 referencias.

**Resultados:** El equilibrio de la microbiota pulmonar resulta crucial para mantener la salud pulmonar, y prevenir enfermedades inflamatorias y el cáncer de pulmón. La disbiosis de la microbiota pulmonar puede promover la inflamación crónica, la proliferación celular y la formación de tumores. La composición de la microbiota pulmonar puede variar según la histología tumoral y la presencia de metástasis. La interacción entre la microbiota oral-pulmonar e intestinal-pulmonar desempeñan un papel importante en la respuesta y el tratamiento del cáncer de pulmón. Algunas bacterias pueden inactivar los fármacos quimioterapéuticos, mientras que el uso de antibióticos puede afectar la eficacia de los inhibidores inmunológicos o tener efectos directos sobre las células tumorales.

**Conclusiones:** El campo de la de investigación de la microbiota está en constante evolución. Se puede considerar que ciertas composiciones de la microbiota se relacionan con el tipo histológico de cáncer de pulmón, lo que podría permitir su uso como biomarcador para el desarrollo de herramientas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

**Palabras claves:** microbiota; cáncer pulmonar; disbiosis.

## ABSTRACT

**Introduction:** The microbiota is known as a population of microorganisms that interact functionally and metabolically. A balanced microbiota is crucial for the development of the digestive system, the nervous system, the lungs and the immune system. Alterations in the microbiota, a process known as dysbiosis, can contribute to the development of diseases, including cancer. Lung cancer is the leading cause of cancer death worldwide. It has been hypothesized that the microbiome may be involved in the development of about 15 % of lung cancer cases.

**Objective:** To describe the influence of the microbiota and its dysbiosis on lung cancer as well as on the therapies associated to it.

**Methods:** A literature review was performed in Google Scholar, SciELO, Web of Science and PubMed databases. The search strategy was a combination of terms in Spanish and English. Thirty references were selected.

**Results:** The balance of the pulmonary microbiota is crucial for maintaining lung health and preventing inflammatory diseases and lung cancer. Lung microbiota dysbiosis may promote chronic inflammation, cell proliferation and tumor formation. The composition of the lung microbiota may vary according to tumor histology and the presence of metastases. The interaction between the oral-pulmonary and intestinal-pulmonary microbiota plays an important role in lung cancer response and treatment. Some bacteria may inactivate chemotherapeutic drugs, while the use of antibiotics may affect the efficacy of immune inhibitors or have direct effects on tumor cells.

**Conclusions:** The field of microbiota research is constantly evolving. Certain compositions of the microbiota can be considered to be related to the histological type of lung cancer, which could allow its use as a biomarker for the development of diagnostic, prognostic and therapeutic tools.

**Keywords:** microbiota; lung cancer; dysbiosis.

Recibido: 25/02/2023

Aceptado: 04/11/2024

## Introducción

El concepto de microbiota comprende a una población de microorganismos que comparten un nicho específico, en un momento determinado y está compuesta por distintas comunidades (bacterias, archeas, eucariotas monocelulares y virus) que interactúan entre sí de forma funcional y metabólica.<sup>(1)</sup>

En múltiples publicaciones, se hace referencia a la importancia de la microbiota para el desarrollo de varias funciones, entre las que destacan el desarrollo del

tracto digestivo, del sistema nervioso, de los pulmones y del sistema inmune.<sup>(2)</sup> Además, la microbiota tiene importantes acciones anticancerígenas y antiinflamatorias, por lo que existen cada vez más pruebas de que cualquier modificación en la composición de la microbiota puede conducir a varias enfermedades.<sup>(1,2,3)</sup>

Hasta hace poco, se creía que los pulmones eran un entorno estéril, y se conocía solamente la colonización de las vías respiratorias superiores. Sin embargo, gracias a los avances tecnológicos en las técnicas de cultivo y secuenciación, se ha logrado descubrir la presencia de una microbiota pulmonar.<sup>(3)</sup> Su composición puede variar debido a los factores externos como la edad, el desarrollo, la población y el tabaquismo, así como distintas condiciones de pH y temperatura, que se dan a lo largo del tracto respiratorio, las cuales determinan distintos nichos anatómicos que se ven afectados por infecciones del sistema respiratorio y patologías inflamatorias o malignas.<sup>(2)</sup>

La microbiota normal de estos nichos anatómicos puede verse alterada, en un proceso conocido como disbiosis.<sup>(4)</sup> La disbiosis y las alteraciones en los productos bacterianos están implicadas en numerosos procesos autoinmunes y condiciones inflamatorias, lo que contribuye de manera importante a la susceptibilidad para el desarrollo del cáncer. La carcinogénesis constituye un proceso multifactorial que involucra tanto los factores genéticos como ambientales. Además, tienen participación las interacciones con la microbiota, la cual puede influir en el desarrollo de inflamación crónica, en procesos de regulación del sistema inmune y en la acción directa de sus metabolitos bacterianos.<sup>(5)</sup>

Los estudios apoyan que la microbiota puede afectar el riesgo de desarrollar cáncer, ya que puede regularlo a nivel de la iniciación, la inestabilidad genética, la susceptibilidad a la respuesta inmune del huésped, la progresión y la respuesta a la terapia antitumoral. La microbiota también se ha implicado en la modulación de la eficacia y la toxicidad de las terapias contra el cáncer, incluidas la quimioterapia y la inmunoterapia.<sup>(6)</sup>

El cáncer de pulmón es una enfermedad que se diagnostica con gran frecuencia y resulta la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo. Se estima que cada año hay aproximadamente dos millones de nuevos casos de cáncer de pulmón y 1,76 millones de muertes relacionadas.<sup>(5)</sup> Por lo general, se clasifica en dos tipos principales, según su histología: el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) y el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés), que representan el 85 % y el 15 % de los casos de diagnóstico, respectivamente.<sup>(7)</sup>

El tabaquismo resulta el responsable de aproximadamente el 75 % de los casos de cáncer de pulmón, mientras que otros factores también desempeñan un papel como la exposición ocupacional al radón y a la contaminación del aire. Sin embargo, alrededor del 15 % de los casos no se ha establecido una causa clara y se ha planteado la hipótesis de que el microbioma podría estar involucrado en el desarrollo de estos casos.<sup>(8)</sup>

Por lo anterior, se planteó como objetivo describir la influencia de la microbiota y su disbiosis en el cáncer de pulmón y en las terapias asociadas a este.

## Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura disponible. Los artículos se identificaron a través de la búsqueda automatizada en las bases de datos: PubMed, SciELO, Web of Science y Google Académico. En la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras clave: microbiota, cáncer pulmonar, disbiosis. Se seleccionaron 30 textos científicos, escritos en los idiomas español e inglés, publicados entre 2018 y 2024 (28 artículos científicos y 2 libros), el 80 % de la bibliografía comprende el período de 2020-2024 para garantizar que los resultados tengan mayor actualidad. Se empleó el método de análisis de publicaciones para extraer la información relevante. Se realizó el ordenamiento y la combinación de la información recolectada.

## Desarrollo

La composición de la microbiota pulmonar está determinada por el balance entre la migración microbiana del tracto respiratorio superior y su eliminación, así como por las condiciones ambientales y las diversidades geográfica, fisiológica e inmunológica.<sup>(3)</sup>

La importancia de la composición de la microbiota en los pulmones radica en su capacidad para regular la respuesta inmune del cuerpo. El equilibrio entre la inmunidad pulmonar y la microbiota resulta esencial para combatir infecciones y prevenir enfermedades inflamatorias como el cáncer. Las alteraciones en la microbiota pueden contribuir al desarrollo del cáncer y enfermedades respiratorias al desencadenar una respuesta inmune desequilibrada y sobreactivada.<sup>(5)</sup>

## Microbiota del pulmón sano

En comparación con otros sitios corporales con microbiomas más abundantes, como el intestino o la piel, los pulmones normalmente presentan una baja biomasa microbiana ( $10^3$  a  $10^5$  células/g).<sup>(9)</sup> La naturaleza del microbioma pulmonar difiere significativamente en cantidad y dinámica. El ambiente pulmonar puede alterar la composición de la microbiota y favorecer el crecimiento de bacterias comensales en nichos específicos, debido a la exposición directa a microorganismos, alérgenos y contaminantes ambientales.<sup>(5)</sup>

En personas sanas, las bacterias ingresan a los pulmones a través de la dispersión de la mucosa y la microaspiración de la vía respiratoria superior. La microbiota comensal desempeña un papel en la regulación de la respuesta inmunológica al reclutar diferentes tipos celulares, como las células dendríticas, las células  $\gamma\delta$  y las células T reguladoras.<sup>(10,11)</sup>

En el pulmón de adultos sanos, se ha observado que predominan ciertos géneros bacterianos, como *Streptococcus spp.* y *Veillonella spp.*, que pertenecen al filo *Firmicutes*.<sup>(10)</sup> También se ha identificado la presencia de *Prevotella spp.*, que

pertenece al filo *Bacteroidetes*. Además, se han encontrado bacterias como *Tropheryma whipplei* y se ha descrito la presencia de la familia del virus *Anelloviridae* y una alta frecuencia de bacteriófagos. En cuanto a los hongos, el microbioma pulmonar sano está compuesto predominantemente por *Eremothecium*, *Systemostrema*, *Malassezia* y la familia *Davidiellaceae*.<sup>(12)</sup>

### Disbiosis de la microbiota pulmonar

La descompensación del equilibrio microbiano en la microbiota pulmonar aumenta la susceptibilidad a la formación de tumores a través de diferentes mecanismos. Esto incluye la modulación de la respuesta inflamatoria, la producción de metabolitos cancerígenos, los efectos genotóxicos y de virulencia, y la interrupción del ciclo celular.<sup>(11,12)</sup>

Las bacterias presentes en el microbioma pueden desencadenar una inflamación crónica al promover factores proinflamatorios, lo cual estimula la proliferación celular y puede contribuir al desarrollo de tumores. En particular, la microbiota puede promover respuestas inflamatorias y la proliferación de células tumorales, mediante la activación de las células T $\gamma\delta$  residentes en los pulmones.<sup>(13)</sup>

Algunos componentes microbianos tienen la capacidad de activar directamente vías de señalización con potencial oncogénico. Se ha observado que la exposición de las células epiteliales de las vías respiratorias, tanto *in vitro* como *in vivo*, a ciertas bacterias como *Veillonella*, *Prevotella* y *Streptococcus*, incrementa la activación de las vías de señalización ERK (del inglés, *Extracellular Signal-Regulated Kinase*: proteínas implicadas en la señalización mitogénica y contribuyen a la proliferación celular) y PI3K (del inglés, *Phosphoinositide 3-Kinase*: vía clave involucrada en la patogenia del cáncer de pulmón de células no pequeñas, ya que regula la proliferación y supervivencia celular), que están implicadas en la patogénesis del cáncer de pulmón de células no pequeñas al regular la proliferación y la supervivencia celular.<sup>(14)</sup>

Por otro lado, hay investigaciones que vinculan las bacteriotoxinas con el desarrollo de tumores. Por ejemplo, las toxinas de distensión citoletal, la familia de

proteínas del factor necrotizante citotóxico y la toxina de *Bacteroides fragilis* pueden interrumpir el sistema de reparación del ADN, lo que lleva a la carcinogénesis.<sup>(2)</sup> Otro estudio encontró que la toxina microcistina producida por las cianobacterias reduce los niveles de la proteína CD36 y aumenta la concentración de la enzima PARP1. Además, se ha observado que cambios en el microbioma pueden generar especies reactivas del oxígeno que dañan el ADN y podrían contribuir al desarrollo del cáncer.<sup>(2)</sup>

Algunos metabolitos implicados en el desarrollo del cáncer pulmonar son la genotoxina bacteriana, toxina de distensión citoletal, producida por una variedad de bacterias Gram-negativas como *Actinobacillus*, la cual induce apoptosis en la línea celular de adenocarcinoma A549 y la producción de poliaminas por *Granulicatella adiacens*.<sup>(15)</sup>

### Microbiota del pulmón en el desarrollo de cáncer pulmonar

En pacientes con cáncer de pulmón, la microbiota pulmonar se caracteriza por un aumento significativo en los géneros de *Granulicatella*, *Abiotrophia* y *Streptococcus*, y una disminución en la diversidad bacteriana.<sup>(6)</sup> Además, se ha observado que en el lavado broncoalveolar de estos pacientes hay un aumento en la abundancia del filo bacteriano *Firmicutes*, así como los géneros *Veillonella* y *Megasphaera*, en comparación con pacientes sanos. También, se ha informado un aumento en la abundancia relativa de patógenos potenciales como *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus*.<sup>(16)</sup>

Un metaanálisis reciente revela que los tejidos pulmonares de pacientes con cáncer de pulmón presentan una disminución significativa en *Halomonadaceae*, *Halomonas* y el filo *Actinobacteria*.<sup>(17)</sup> En el esputo de pacientes en riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, se han identificado los géneros bacterianos *Granulicatella adiacens*, *Enterococcus*, *Streptococcus intermedius*, *Escherichia coli*, *Streptococcus viridans*, *Acetobacter junii* y *Streptococcus*, lo cual demuestra que el esputo puede ser una fuente viable de biomarcadores bacterianos para la detección temprana del cáncer de pulmón.<sup>(5)</sup> Se ha informado que el uso de



antibióticos, así como ciertos microbios incrementan el riesgo de padecer cáncer pulmonar, entre éstos se encuentran *Chlamydia pneumoniae* y *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>(18)</sup>

Se ha comprobado que la presencia de microorganismos como *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter spp.*, *E. coli*, *S. pneumoniae*, *Legionella* y *Moraxella* está relacionada con la inflamación de los tejidos pulmonares. Además, se ha observado que los pacientes con cáncer de pulmón tienen una proporción mayor de microorganismos del género *Streptococcus* y *Neisseria*, pero una proporción menor del género *Staphylococcus*, en comparación con los pacientes del grupo control.<sup>(5,18)</sup>

Los géneros *Acidovorax*, *Klebsiella*, *Rhodoferrax*, *Comamonas* y *Polaromonas* suelen estar mayormente relacionados con el cáncer de células pequeñas y, generalmente, están ausentes o en bajas concentraciones en el adenocarcinoma pulmonar. Se sugiere que los géneros *Capnocytophaga*, *Selenomonas*, *Veillonella* y *Neisseria* podrían ser posibles biomarcadores de la carcinogénesis, tanto en el cáncer de células pequeñas como en el adenocarcinoma.<sup>(17)</sup>

Por otro lado, se ha encontrado que *Bradyrhizobium japonicum* está presente sólo en pacientes con cáncer (en mayores cantidades en cánceres en etapas tempranas del tipo escamoso y adenocarcinoma), mientras que *Acidovorax* solo se encuentra en pacientes con enfermedad pulmonar no maligna.<sup>(17)</sup>

También, se ha observado una asociación entre la composición de la microbiota, el desarrollo de enfermedades sistémicas y la histología tumoral. En casos de pacientes con cáncer metastásico, se ha encontrado una mayor abundancia de *Legionella* en comparación con pacientes con cáncer no metastásico o con no malignidad.<sup>(13)</sup> Además, se ha identificado un aumento en la presencia de *Thermus* y una ausencia de *Ralstonia* en el adenocarcinoma, en comparación con el carcinoma de células escamosas. *Pseudomonas* también se ha relacionado con el adenocarcinoma.<sup>(13)</sup> Estos hallazgos respaldan una posible relación entre la microbiota y la histología del tumor.

## Eje oral-pulmonar y eje intestino-pulmón en el desarrollo del cáncer pulmonar

Se ha evidenciado que existe una conexión entre el cáncer de pulmón y la microbiota que se encuentra fuera del tracto respiratorio. Existe una interacción significativa entre el intestino y los pulmones, conocida como el eje intestino-pulmón, así como entre la cavidad oral y los pulmones, conocida como el eje pulmonar-oral. Estos desempeñan un papel crucial en el equilibrio bacteriano y la modulación del sistema inmunológico por el microbioma pulmonar.<sup>(19)</sup>

El microbioma bucal está estrechamente relacionado con el microbioma del pulmón debido a la conexión directa entre los pulmones y la cavidad oral.<sup>(20)</sup> Por lo tanto, la enfermedad periodontal, al alterar la composición de la microbiota oral, se asocia con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Esto se debe a que la enfermedad periodontal puede alterar la microbiota oral y facilitar la translocación de ciertas bacterias hacia las vías respiratorias inferiores, como el pulmón.<sup>(20,21)</sup> Se ha observado un aumento en los géneros *Capnocytophaga* y *Veillonella*, así como una disminución de *Neisseria* en la cavidad oral.<sup>(22,23)</sup> Los géneros bacterianos *Blastomonas* y *Sphingomonas* están más presentes en pacientes con cáncer, mientras que los géneros *Acinetobacter* y *Streptococcus* tienen una mayor prevalencia en individuos sanos.<sup>(24)</sup>

Al igual que se ha demostrado que la infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de cáncer gástrico, se ha planteado la posibilidad de que también aumente la probabilidad de desarrollar cáncer de pulmón, ya que los lipopolisacáridos de esta bacteria promueven la producción de factores proinflamatorios como la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF), que pueden conducir al desarrollo de bronquitis crónica, que, a su vez, se asocia con el cáncer de pulmón.<sup>(21,23)</sup>

Por otro lado, varios estudios han demostrado el papel de la microbiota intestinal en tumores que se desarrollan fuera del tracto gastrointestinal como el cáncer de pulmón. El eje intestino-pulmón establece una comunicación bidireccional entre ambos órganos. En este contexto, la microbiota intestinal puede afectar la

susceptibilidad a enfermedades pulmonares y promover la resistencia y capacidad de recuperación de estas.<sup>(25)</sup>

En pacientes con cáncer de pulmón, se ha observado un cambio en la composición de la microbiota intestinal, caracterizado por una disminución en la proporción de *Firmicutes/Bacteroidetes*. Este desequilibrio tiene repercusiones en los metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), los cuales tienen un transporte sistémico. Además, se observa un daño en la barrera intestinal, lo que lleva a la translocación de bacterias y, en consecuencia, a un desequilibrio inmunológico. Los AGCC son ácidos grasos producidos por la microbiota intestinal.<sup>(20)</sup>

### **Microbiota en tratamiento del cáncer de pulmón**

Se ha evidenciado que la composición de la microbiota podría condicionar el tratamiento del cáncer de pulmón.

Se ha planteado la posibilidad de que las bacterias presentes dentro de las células cancerosas tengan la capacidad de desactivar los quimioterapéuticos utilizados contra el cáncer, especialmente la Gemcitabina en presencia de bacterias de la clase *Gammaproteobacteria*.<sup>(26)</sup> Además de su papel en la modulación de la microbiota, algunos antibióticos, como los macrólidos, también ejercen efectos farmacológicos directos sobre las células cancerosas al reducir la liberación de citocinas proinflamatorias e inhibir la autofagia y la angiogénesis.<sup>(27,28)</sup>

Otros estudios han demostrado que los pacientes tratados con antibióticos antes, durante o justo después de recibir inhibidores del punto de control inmunitario (ICIs), experimentaron una disminución significativa en la eficacia de estos tratamientos contra los cánceres avanzados de origen epitelial, incluido el cáncer de pulmón. Además, se ha encontrado que el tratamiento previo con antibióticos se relaciona con peores resultados en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con ICIs.<sup>(29,30)</sup>

Como mencionamos anteriormente, ciertos cambios en la microbiota, como el aumento de los géneros *Veillonella* y *Streptococcus*, pueden desencadenar la

activación de la vía de señalización de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y las quinasas reguladoras de señales extracelulares (ERK), lo que a menudo conduce a una mayor resistencia a diversos tratamientos.<sup>(13)</sup>

También se ha planteado la posibilidad de que la microbiota, particularmente la intestinal, pueda ser beneficiosa en el tratamiento del cáncer. En condiciones de homeostasis, la microbiota intestinal fortalece el sistema inmunológico, lo cual resulta crucial para potenciar los efectos de los fármacos anticancerígenos. Se ha observado que ciertos componentes de la microbiota intestinal, en particular el género *Bifidobacterium*, presentan efectos antitumorales al mejorar la respuesta inmunológica contra las células tumorales, lo que favorece la eficacia de los anticuerpos que se dirigen al ligando 1 de la proteína de muerte programada (PD-L1), expresada por las células tumorales como una estrategia para evadir el sistema inmunológico.<sup>(5)</sup>

## Conclusiones

La composición de la microbiota pulmonar y de los demás órganos del cuerpo humano, desempeña un papel clave en el desarrollo, la maduración y la regulación del sistema inmune. El proceso de disbiosis ocurre a partir de los cambios ambientales, las condiciones del tracto respiratorio y otros factores propios del huésped, al favorecer así el desarrollo de patologías respiratorias. Es evidente el papel fundamental que tiene la microbiota, tanto en la patogenia, en la evolución, como en el tratamiento del cáncer. Aunque el campo de la investigación de la microbiota está en constante evolución, se puede considerar que ciertas composiciones de la microbiota se relacionan al tipo histológico de cáncer de pulmón, lo que podría permitir su uso como biomarcador para el desarrollo de herramientas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

## Agradecimientos

A la Facultad de Biología, de la Universidad de La Habana, por la excelente preparación ofrecida. Además, al estudiante de Bioquímica y Biología Molecular Yesdel Acosta Castro por el apoyo y asesoramiento; así como a la profesora Dra.C. María del Carmen Luzardo Lorenzo por la revisión exhaustiva del documento final para su publicación.

## Referencias bibliográficas

1. Arvelo F, Sojo F, Cotte C. Cáncer y Microbiota. Invest Clin. 2021;62:407 . DOI: <https://doi.org/10.22209/IC.v62n4a09>
2. Faner R, Sibila O, Agustí A, Bernasconi E, Chalmers JD, Huffnagle GB, et al. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. Eur Respir J. 2017;49(4):1602086. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.02086-2016>
3. Liu W, Xu J, Pi Z, Chen Y, Jiang G, Wan Y, et al. Untangling the web of intratumor microbiota in lung cancer. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2023;1878(6):189025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.189025>
4. Esposito S, Principi N. Impact of nasopharyngeal microbiota on the development of respiratory tract diseases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018;37(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3076-7>
5. Rodríguez M, Sánchez A, Bayardo R, Magaña N. Alteraciones de la microbiota como factor inductor de la aparición y progresión del cáncer. El cáncer, un grave problema a nivel mundial: desde la dimensión biológica al comportamiento clínico, la complejidad social y el impacto emocional, 2023;87. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/David-Fernandez-Quezada/publication/373865450\\_Cancer\\_cerebral/links/6500d3bb68ca5847e3d5a743/Cancer-cerebral.pdf#page=88](https://www.researchgate.net/profile/David-Fernandez-Quezada/publication/373865450_Cancer_cerebral/links/6500d3bb68ca5847e3d5a743/Cancer-cerebral.pdf#page=88)

6. Panebianco C, Andriulli A, Pazienza V. Pharmacomicrobiomics: exploiting the drug-microbiota interactions in anticancer therapies. *Microbiome*. 2018;6(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0483-7>
7. Leigh S, Lynch C, Bird B, Griffin B, Cryan J, Clarke G. Gut microbiota-drug interactions in cancer pharmacotherapies: implications for efficacy and adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2022;18(1):5-26. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425255.2022.2043849>
8. Esteban V, Gilabert P, Ferrer C, Gálvez B, Chiner E, Colom MF. Affinity of *Malassezia* and other yeasts for pulmonary lipids. *Mycopathologia*. 2025;190(1). DOI: <https://doi.org/10.1007/s11046-024-00910-w>
9. Domingues C, Cabral C, Jarak I, Veiga F, Dourado M, Figueiras A. The debate between the human Microbiota and immune system in treating aerodigestive and digestive tract cancers: A review. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(3):492. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines11030492>
10. Khan M, Ologun G, Arora R, McQuade J, Wargo J. Gut microbiome modulates response to cancer immunotherapy. *Dig Dis Sci*. 2020;65(3):885-96. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06111-x>
11. Jin C, Lagoudas G, Zhao C. Commensal Microbiota Promote Lung Cancer Development via  $\gamma\delta$  T Cells. 2019;176(5):998-1013.e16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.040>
12. Cheng J, Zhou L, Wang H. Symbiotic microbial communities in various locations of the lung cancer respiratory tract along with potential host immunological processes affected. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1296295>
13. Jin J, Gan Y, Liu H, Wang Z, Yuan J, Deng T, et al. Diminishing microbiome richness and distinction in the lower respiratory tract of lung cancer patients: A multiple comparative study design with independent validation. *Lung Cancer*. 2019;136:129-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.08.022>

14. Zhou W, Guo Z, Chen J, Chen Y, He C, Lu A, et al. Airway microbiota correlated with pulmonary exacerbation in primary ciliary dyskinesia patients. *Microbiol Spectr.* 2023;11(6). DOI: <https://doi.org/10.1128/spectrum.02213-23>
15. Megremis S, Constantinides B, Xepapadaki P, Yap CF, Sotiropoulos AG, Bachert C, et al. Respiratory eukaryotic virome expansion and bacteriophage deficiency characterize childhood asthma. *Sci Rep.* 2023;13(1):1-14. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34730-7>
16. Bhagchandani T, Bhatt N, Verma A, Tandon R. Exploring the human virome: Composition, dynamics, and implications for health and disease. *Curr Microbiol.* 2024;81(1). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00284-023-03537>
17. Najafi S, Abedini F, Azimzadeh S, Shariati P, Ahmadi A, Gholami M. The composition of lung microbiome in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Microbiol.* 2021;21(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02375-z>
18. Goto T. Microbiota and lung cancer. *Semin Cancer Biol.* 2022;86:1-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.07.006>
19. Santacroce L, Charitos I, Ballini A, Inchingolo F, Luperto P, De Nitto E, et al. The human respiratory system and its microbiome at a glimpse. *Biology (Basel).* 2020;9(10):318. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology9100318>
20. Kajihara R, Sakai H, Han Y, Amari K, Kawamoto M, Hakoyama Y, et al. Presence of periodontitis may synergistically contribute to cancer progression via Treg and IL-6. *Sci Rep.* 2022;12(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15690-w>
21. Ma Q, Li X, Jiang H, Fu X, You L, You F, et al. Mechanisms underlying the effects, and clinical applications, of oral microbiota in lung cancer: current challenges and prospects. *Crit Rev Microbiol.* 2023;1-22. DOI: <https://doi.org/10.1080/1040841x.2023.2247493>
22. Wadia R. Periodontal disease & lung cancer. *Br Dent J.* 229(2):125. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41415-020-1952-5>

23. Wang X, Xu H, Liu N. Oral Microbiota: A new insight into cancer progression, diagnosis and treatment. *Phenomics*. 2023;3(5):535-47. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43657-023-00124-y>
24. Czarnecka-Chrebelska K, Kordiak J, Brzezińska-Lasota E, Pastuszek-Lewandoska D. Respiratory tract oncobioime in lung carcinogenesis: Where are we now? *Cancers* (Basel). 2023;15(20):4935. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/20/4935>
25. Panebianco C, Pisati F, Ulaszewska M, Andolfo A, Villani A, Federici F, et al. Tuning gut microbiota through a probiotic blend in gemcitabine-treated pancreatic cancer xenografted mice. *Clin Transl Med*. 2021;11(11). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ctm2.580>
26. Salameh T, Roth K, Schultz L, Ma Z, Bonavia A, Broach J, et al. Gut microbiome dynamics and associations with mortality in critically ill patients. *Gut Pathog*. 2023;15(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13099-023-00567-8>
27. Ekanayake A, Madegedara D, Chandrasekharan V, Magana-Arachchi D. Respiratory bacterial Microbiota and individual bacterial variability in lung cancer and bronchiectasis patients. *Indian J Microbiol*. 2020;60(2):196-205. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12088-019-00850-w>
28. Sommariva M, Le Noci V, Bianchi F, Camelliti S, Balsari A, Tagliabue E, et al. The lung microbiota: role in maintaining pulmonary immune homeostasis and its implications in cancer development and therapy. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(14):2739-49. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03452-8>
29. Pizzo F, Maroccia Z, Hammarberg I, Fiorentini C. Role of the Microbiota in lung cancer: Insights on prevention and treatment. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6138. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23116138>
30. Shvets Y, Lukianova N, Chekhun V. Human microbiota and effectiveness of cancer chemotherapy. *Exp Oncol*. 2023;42(2):82-93. DOI: <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-2.14611>



### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.