

# Mikroorganismoek minbizia eragin dezakete?

(Can microorganisms induce cancer?)

Aitana Arbizu, Aitziber Antoran, Idoia Buldain, Aize Pellon,  
Xabier Guruceaga, Leire Martin-Souto, Leire Aparicio, Aitor Rementeria,  
Fernando L. Hernando, Andoni Ramirez-Garcia

Onddo eta Bakterioen Biomika ikerketa taldea. Immunologia,  
Mikrobiologia eta Parasitologia saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea. Euskal  
Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)

andoni.ramirez@ehu.eus

DOI: 10.1387/ekaia.19667

Jasoa: 2018-05-14

Onartua: 2018-06-26

**Laburpena:** Ikerketa askok mikroorganismoen eta minbizien arteko erlazioak aztertu dituzte, eta erakutsi dute mikroorganismo batzuek minbiziaren agerpena saihesten dutela eta beste batzuek, aldiz, minbizia eragin dezaketela. Hain zuzen ere, gero eta artikulu zientifiko gehiago argitaratzen ari dira mikroorganismoak minbiziaren sortzearekin, ezarpenarekin eta sakabanaketarekin erlazionatuz. Izan ere, mikroorganismoek minbizi guztien % 17,8 eragiten dutela estimatu da. Minbizia sortzeko birusen gaitasuna da gehien ikertu dena eta, ondorioz, minbizia sor dezaketen mekanismo desberdin asko deskribatu dira. Minbizia Ikertzeko Nazioarteko Agentziak zortzi birus 1. mailako «gizakiontzat kartzinogeno»-tzat sailkatu ditu; haien artean, giza papiloma birusa, bi herpesbirus eta bi hepatitisaren birus aurkitzen dira. Bakterioei dagokienez, minbizi-eragileen artean, *Helicobacter pylori* da gehien ikertu dena urdaileko minbiziarekin erlazionatuta. Baina honetaz gain, beste hainbat bakterio, hala nola *Salmonella typhi*, *Chlamydia pneumoniae* eta *Streptococcus bovis* minbiziarekin zuzenki erlazionatu dira. Onddoek daukaten minbiziarekiko erlazioa oso gutxi ikertu den arren, mikroorganismo hauek sortutako toxina batzuek minbizia eragin dezaketela frogatu da. Horrez gain, *Candida albicans* onddoak minbiziaren sorrera eta hedapena eragin dezakeen hainbat mekanismo deskribatu dira. Orain arte egindako ikerketek mikroorganismoek minbiziaren garapenean eta sustapenean daukaten eragina agerrarazi dute. Hori dela eta, etorkizunean minbiziari aurre egiteko, minbiziaren eta mikroorganismoen arteko erlazioan sakontzea ezinbestekoa da.

**Hitz gakoak:** mikrobio, metastasi, minbizia, infekzioa, birus, bakterio, onddo.

**Abstract:** Many studies have analyzed relationships between microorganisms and cancer, demonstrating that microorganisms are able to prevent the onset of cancer and, others to provoke it. Specifically, more and more scientific articles are publishing on microorganisms, linking them to the creation, implementation and dispersion of cancer. In fact, it is estimated that microorganisms cause 17.8% of all cancers. The cancer-causing viral capability is the most studied and, in consequence, many different viral mechanisms that can cause cancer have been described. The International Cancer Research Institute has categorized eight viruses for the first time as «carcinogenic to humans», including a human papillomavirus, two herpesvirus and two hepatitis viruses. Regarding bacteria, among cancerous agents, *Helicobacter pylori* is the most studied in relation to stomach cancer. In addition, many other bacteria, such as *Salmonella typhi*, *Chlamydia pneumoniae* and *Streptococcus bovis*, have been directly related to cancer. Although relatively little research on the effect of fungi on cancer has been investigated, some of the toxins produced by these microorganisms have been shown to cause cancer. In addition, some mechanism for the generation and spread of cancer have been described in *Candida albicans*. Studies to date have shown the influence of microorganisms on the development and promotion of cancer. For this reason, to face cancer in the next future, deepen into the relationship between cancer and microorganisms will be essential.

**Keywords:** microbe, metastasis, cancer, infection, virus, bacterium, fungus.

## 1. MIKROORGANISMOAK ETA MINBIZIAREN AGERPENA

Geure garaian, gizaki askok bizitzan zehar aurre egin beharko dioten arazo larrienetariko bat minbizia da. Gaixotasun horren tratamendua oso zaila da, minbizi mota desberdin asko baitira, bakoitzak berezko ezaugarriak dituela. Hala ere, kasu gehienetan gaitz hau aurrera doan heinean, zelulen kontrolrik gabeko ugalketa, ehunen inbasioa eta, kasu txarretan, metastasia gerta daitezke. Eritasun honen garapenean tumore primario batetik zelula gaizto batzuk askatu eta, odol-hodi barneko migrazioaren bidez, beste organo batera heltzen dira. Han, zelulak atxiki, finkatu eta ugalduko dira jatorrizko tumorean egiten zuten bezala, eta tumore sekundarioa sortuko dute.

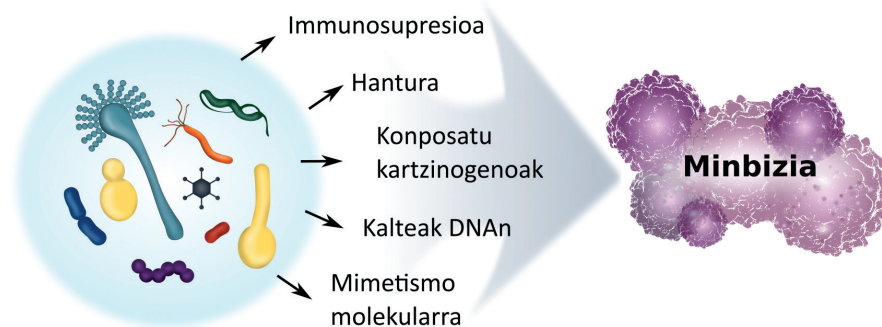
Gaur egun gertatzen ari den bioteknologiako eta biomedikuntzako iraultzari esker, gaixotasun honen detekzioan, kontrolean eta sendatzean aurrerapauso oso handiak ematen ari dira. Hala ere, aurrerabide horiek minbizi motaren eta eboluzio-mailaren araberakoak dira eta, oraingoz, gaitz beldurgarri honek heriotzarekin eta sufrimenduarekin lotuta jarraitzen du.

Zenbait ikerketatan, ondorioztatu da mikroorganismo batzuek, batez ere gure mikrobiotarekin eta elikagai probiotikoekin erlazionatutakoek, minbiziaren agerpena prebenitzeko gaitasuna omen dutela. Minbiziaren

aurkako mikroorganismoen efektu positiboak oso gai interesgarria izan arren, artikulua honen helburua mikroorganismoek minbiziaren sorreran eta garapenean izan dezaketen eragina azaltzea da.

Mikroorganismoen eta minbiziaren arteko erlazioa ez da berria; aspalditik dakigu immunoeskasia daukaten pertsonak infekzioak izateko arrisku handiagoa daukatela. Horixe da, hain zuzen ere, pazienteei gerta dakiekena minbiziaren eta tratamendu kimioterapeutikoen eraginez. Gure immunitate-sistema normalean gorputzeko mikrobiotarako oreka mantentzeko eta mikrobio-inbasioak ekiditeko prestatuta dago, baina immunitate-sistema kaltetean edota erantzun immunea ahultzean, behintzat denboraldi batez, gaixotasun infekziosoak jasateko arriskua esponentzialki emendatzen da. Hori gertatzen da mikroorganismoak, gure gorputzean bizi direnak barne, egoera horretaz baliatuz daitezkeelako gaixotasun infekziosoak garatzeko.

Hau guztia kontuan hartuta, azken hamarkadetan alderantzizko prozesua ere posible dela frogatu da, hots, mikroorganismoek mekanismo desberdin askoren bidez minbizia eragin dezaketela (1. irudia). Kontu hau berriagoa, harrigarriagoa eta zientifikoki erakargarriagoa da. Izan ere, gero eta artikulua zientifikoki gehiago argitaratzen ari dira mikroorganismoak minbiziaren sortzearekin, ezartzearekin eta sakabanatzearekin erlazionatuz. Are gehiago, mikroorganismo talde guztiek, mikrobiotaren parte direnak barne, minbiziaren prozesuan parte har dezakete eta minbizi guztien % 17,8 eragiten dutela estimatu zen [1,2]. Hau dela eta, hurrengo paragrafoetan birus, bakterioek eta onddoek erabilitako mekanismo garrantzitsuenak azalduko ditugu.



**1. irudia.** Mikroorganismoek minbizia sortzeko erabil ditzaketen mekanismoak.

## 2. BIRUSAK

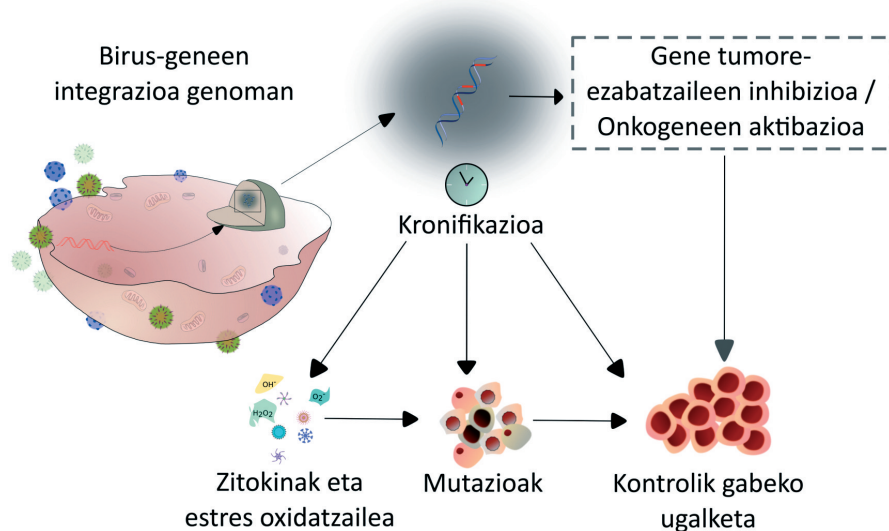
Mikroorganismo guztien artean birusak ondo aztertutako minbizi eratzailerak dira. Orokorrean, datu kontserbadoreak kontuan hartuz, minbizi guztietatik % 12 birusek eragin omen dituzte, eta proportzioa handiagoa da garapen-bidean dauden herrialdeak besterik ez baditugu kontuan hartzen [1]. Hala ere, beste mikroorganismoekin gertatzen den bezala, birusek egindako infekzio batzuk minbizia sortzeko beharrezkoak izan arren, berez ez dira nahikoak [3]. Izan ere, infekzio biriko bat hasten denetik tumoregenesirainoko bidea geldoa da (urteak edo hamarkadak) eta oso kasu gutxitan amaitzen da minbizian [4].

Gaur egun, Minbizia Ikertzeko Nazioarteko Agentziak (*International Agency for Research on Cancer* (IARC) (<https://www.iarc.fr/>)) hurrengo birusak «gizakiontzat kartzinogenoak» (*carcinogenic to humans*, Group 1) diren konposatuen lehenengo taldean sailkatu ditu: Linfotropikoak diren bi herpesbirus: Epstein Barr birusa (EBV/HHV4) eta giza Kaposi sarkomarekin erlazionaturiko herpesbirusa (KSHV/HHV8); bi hepatitis birus: B eta C birusak (HBV eta HCV); T zelulen 1-motako birus linfotropikoa (HTLV-1); giza papilomaren birusa (HPV); Merkel zeluletako poliomabirura (MCV) eta 1-motako giza immunoeskasiaren birusa (HIV-1)[1]. Birus hauetako batzuek, EBV, HPV, HTLV-1 eta KSHV esaterako, eragin zuzena dute kartzinogenesisian; beste batzuek (HBV eta HCV birusek, adibidez), aldiz, eragin ez-zuzena daukate, batez ere infekzioa kronifikatzearen ondorioz. HIV-1en kasuan HIESaren ondorioz agertzen den immunosupresioaren bitartez minbizia izateko probabilitatea emendatzen da.

Beraz, birus onkogenikoek minbizia sortzeko erabil ditzaketan mekanismoak bi mailatan bana daitezke: zuzenak eta ez-zuzenak. Alde batetik, modu zuzenean onkogeneak aktibatu edo gene tumore-ezabatzaileak inhibitu ditzakete. Gene hauen adierazpenean aldaketak eragitean minbizia garatu daiteke, zelulen ugalketa estimulatu eta zelulen apoptosia (heriotza) ekidin daitekeelako (2. Irudia). Jakina denez, giza tumoregenikoak diren birusek, HCV izan ezik, gutxienez onkogene bat kodetzen dute, eta minbiziaren biogenesisian paper garrantzitsua jokatzen dute [5].

Bestalde, infekzio kronikoen eraginez, era ez-zuzenean minbizia faboratu dezaketen estres oxidatzailea eta hantura indultzeko ahalmena dute. Birus onkogeniko batzuk hantura-prozesuekin estuki erlazionatuta daude. Adibidez, kartzinoma hepatozelularra eragin dezaketen HBV eta EBV birusek tumore-mikroingurunea modulatu dezakete zitokina askoren adierazpena indutzuz [6-9]. Hantura infekzio birikoen aurkako erantzun garrantzitsua da, baina gehiegizko hanturak zelula ostalariari efektu mutagenikoa izan dezake. Hantura kronikoak tumoregenesiaz aparte, zelulen proliferazioan, biziraupenean, inbasioan, angiogenesisian eta metastasian parte har-

tzen du [10]. Izan ere, zitokinak eta hazkuntza-faktoreak minbizia sortzeko behar diren aldaketa genetiko eta epigenetikoak eragin ahal izateko beharrezkoak dira askotan [3] (2. Irudia).



**2. irudia.** Birus onkogenikoek minbizia sortzeko erabil ditzaketen mekanismoak.

Alde batetik giza genoman integratzen direnean onkogeneak aktibatuz edo gene tumore-ezabatzaileak inhibitu ditzakete era zuzenean. Beste alde batetik, infekzioa kronifikatzen bada, minbizia faboratu dezaketeen estres oxidatzailea eta hantura indultzeko ahalmena dute. Horiek efektu mutagenikoa izan dezakete, eta zelulen ugalketan, biziraupenean, inbasioan, angiogenesisian eta metastasian parte har dezakete.

Hurrengo paragrafoetan, giza minbiziarekin erlazionaturiko birus onkogeniko garrantzitsuenak (MCV, papilomabirusa, HBV, HCV, KSHV, EBV eta HTLV-1) eta haien mekanismoen deskribapen laburra egingo dugu.

MCV kate bikoitzeko DNA zirkularra eta kapside ikosaedrikoa duten *Polyomaviridae* familiako birus txikiak eta biluziak dira. Birus hauek indibiduo osasuntsuen % 25-64an detekta daitezke [11], baina indibiduo immunogutxituengan eragina izaten dute, Merkel zelulen kartzinoma izeneko larruazaleko minbizia gauzatuz. Birus hauek bere DNA ostalariaren genoman txertatzen dute, eta birusak kodetutako T-antigeno izeneko onkoproteinak ekoiztarazten dizkiote ostalariaren genoman eraldaketak sortuz, hala nola, hipermetilazioak eta mutazioak. Minbiziarekin erlazionatuta omen dauden *Polyomaviridae* familiako beste birus garrantzitsu batzuk JC (John

Cunningham) eta BK birusak dira, % 75 eta % 100eko seroprebalentzia dutenak, hurrenez hurren [5, 12]. IARCek 2B taldean kartzinogeno posibletzat sailkatu berri ditu. JC birusaren kasuan, haren proteina biriko nagusia *large tumor antigen* (T-Ag) da. Proteina hau hainbat zelula-faktoretara, erretinoblastoma (pRb) eta p53 proteinetara, besteak beste, lotzeko gai da, ziklo zelularren erregulazioa eraldatuz [12].

Minbiziarekin erlazionaturiko beste birus batzuk papilomabirusak dira. *Papilomaviridae* familiako birus txiki eta biluzi hauek kate bikoitzeko DNA daukate. Papilomabirusen artean, hainbat genotipo desberdin daude [13]. Arrisku handiko genotipoak, uzki eta genitaletako minbiziarekin, larruzalekoarekin edota buru eta lepoko minbiziarekin erlazionaturik daude [14]. Hain zuzen ere, 16 eta 18. genotipoak umetoki-lepoko minbizien eta minbizi uzki-genitalen % 50-20ren eragileak dira, hurrenez hurren [15]. Arrisku handiko genotipoek minbizia gauzatu dezakete zelula epitelialetan, besteak beste, E6 eta E7 onkoproteinak ekoiztuz. Onkoproteina hauek p53 eta pRb gene tumore-ezabatzaileekin lotzen dira, hurrenez hurren, zelularen proliferazioa eraginez. Gainera, 16-HPV genotipoak ekoizten dituen E5, E6 eta E7 onkoproteinek ziklooxigenasa (COX) entzimaren ekoizpena gauzatzen dute, horren ondorioz hanturarekin erlazionaturik dauden prostaglandinak ekoiztuz. Horrez gain, birus honek kutsatutako zeluletan TNF- $\alpha$  eta IL-6 zitokinen seinalizazioa oztopatzen da, haien hazkuntza potentziala emendatuz. Hala eta guztiz ere, minbizia garatu ahal izateko, beharrezkoak dira mutazio osagarriak [15].

Hepatitisa eragiten duten bi birus oso desberdin ere, HBV eta HCV, minbiziarekin erlazionatu dira, hepatokartzinomarekin (HCC) hain zuzen ere. Mundu mailan, HBVk eta HCVerk kutsatutako 350 eta 270 milioi pertsona daude, hurrenez hurren [14]. Normalean infekzio biriko hau pairatzen denean hepatitisa garatzen da, baina hau ondo sendatzen ez bada, luzaturiko hantura baten ondorioz zirrosia eta HCCa ager daitezke. Birus hauen mekanismo orokorra onkogenesiarekin erlazionatutako gene batzuetan, hala nola, telomeroen mantenuan, zelularen zikloan, eta estres oxidatiboan mutazioak eragitea da [16]. HCCa oso minbizi mota heterogeneoa da eta mutazio askoren pilaketaren ondorioz agertzen da. HBV, konkretuki, kate bikoitzeko DNA birusa da eta HBx onkoproteina ekoizten du. Proteina honek ostalariaren eta birusaren gene ugari aktibatuz transdukzio seinaleak, zelularen proliferazioa, apoptosia eta inbasioa modulatzeko ditu [5]. HCV, ordea, polaritate positiboko kate bakarreko RNA birusa da. Kasu honetan alderantzizko transkriptasa (RNA erabiliz DNA ekoizten duen entzima da, RNA erretrobirusek behar dutena zelularen DNAan txertatu ahal izateko) ez duenez, ezin da ostalariaren genomak txertatu, ez eta onkoproteinarik ekoiztu ere [15]. Haren mekanismoa metilazioan oinarritzen da, ziklo zelularren erregulazioan eta apoptosian erlazionaturiko gene espezifikoaren hipermetilazioa eragiten du [16].

Minbiziaren sorreran eragina daukaten beste birus batzuk *Herpesviridae* familiako KSHV (herpesbirus-8) eta EBV (herpesbirus-4) gamma herpesbirusak dira. Biak kate bikoitzeko DNA birusak dira eta ostalariaren genomaren txertatzen dira [13, 15]. Hain zuzen ere, KSHV ugariagoa da garapen bidean dauden herrialdeetan: Afrikan, esaterako, haur minbiziaren sortzaile nagusia da [14]. KSHV egindako infekzioaren ondorioz, proteina transformatzaileak eta faktore anti-apoptotikoak ekoizten dira. Bere izenak dionez, birus honek pertsona immunogutxituen larruzalean, biriketean eta liseri-hodian batez ere, Kaposi Sarkoma (minbizi mota bat) eragin dezake [15]. Beste alde batetik, EBV oso heterogeneoa da eta ostalariaren lehenengo kontaktuaren ostean ostalariarengan mantenduko da bizitza osoan zehar latentzian [17]. Izan ere, populazio helduaren % 90 baino gehiago birus honen eramailea da [18, 19]. Birusak zelulak infektatzen dituzenean, batez ere B linfuzitoak, DNAREN erreplikazioa eta konponketa, nukleotidoen biosintesia eta ziklo zelularra tratatzen duten proteinak ekoizten dira. Horrela, birus hau gaixotasun askorekin lotuta dago, besteak beste Burkitt linfomarekin, Hodgkin gaixotasunarekin, ez-Hodgkin linfomarekin, eta kartzinoma nasofaringeoarekin [13].

Birusak aztertzen amaitzeko, T zelulen leuzemiarekin erlazionatu den HTLV-1 polaritate positiboko RNA erretrobirusa aipatu behar da [13]. Mundu mailan, birus honek 12-25 milioi pertsona infektatzen ditu, eta kasuen % 5ean gaixotasuna garatzen du [13]. Kasu honetan, ostalariaren CD4<sup>+</sup> T zelulen genomaren txertatzen da bere alderantzizko transkriptasari esker. Ondoren, zelularen hazkuntza eta zatiketaren eragina duen Tax onkoproteina ekoiztu ahal du [15]. Horren ondorioz, minbizia agertzeko posibilitatea handiagotzen da.

### 3. BAKTERIOAK

Azken urteotan, ikerketa batzuek azpimarratu dute bakterioen azterketa lagungarria izan daitekeela minbiziaren diagnostikoan, prebentzian eta tratamenduan. Beste ikerketa batzuek, aldiz, bakterioak kartzinogenesiarekin zuzenki erlazionatu dituzte. Kasu horretan, minbizia eragiten duten bakterioen mekanismo nagusiak infekzioaren kronifikazioa eta ondoriozko hantura kronikoa, birusekin azaldu den bezala, eta erantzun immunea ekiditea dira. Honekin batera, zenbait bakterioek zelulen zikloa aldarazten duten toxinak ekoiztu ditzakete linfuzitoen erreplikazio klonala ekidinez ala zelulen proliferazioa sustatuz [20, 21].

Batez ere, bakterio eta minbiziaren arteko erlazioa *Helicobacter pylori* eta urdaileko minbiziaren kasuan sakonki aztertu da. Baina honetaz gain, beste hainbat bakterio, hala nola *Salmonella typhi*, *Chlamydia pneumoniae* eta *Streptococcus bovis*, minbiziarekin zuzenki erlazionatu dira [20]. Ho-

rregatik, azken bakterio hauei buruzko deskribapen laburra egingo dugu, hurrengo puntuan *H. pylori*ren adibidea luzeago azaltzeko.

Aipatutako bakterioen artean, *S. typhi* behazun-xixkuko minbiziarekin erlazionatu da. Munduan minbizi mota honek urteko 17 millioiko intzidentzia dauka eta, gainera, pronostiko txarrarekin erlazionatuta dago. Kasu honetan *S. typhi* bakterioaren infekzio kronikoa pairatzeak minbizi hau garatzeko arriskua 8,5 aldiz handitzen du, arrisku faktore garrantzitsuenetarikoa izanik [20].

Biriketako minbiziarekin mikroorganismoek izan dezaketen erlazioa ere nabarmendu behar da gaixotasunak % 60ko heriotza-tasa daukalako detekzio ondorengo lehenengo urtean [20]. Zenbait ikerketak *C. pneumoniae* arnasbideetako patogeno arruntak biriketean eragindako hantura kronikoak minbizi hau pairatzeko arriskua handitzen duela adierazi dute [22]. Gainera, biriketako minbizia pairatzen duten pazienteengan bakterio honen aurkako antigorputz titulu altuak eta iraunkorrek detektatu dira [20]. Aldi berean, *C. pneumoniae*ren aurkako IgA antigorputz titulu handiak edukitzea biriketako minbizia pairatzeko arriskua % 50-100 tartean handitzearekin erlazionatu da [23].

Bestalde, garatutako herrialdeetan koloneko minbizia minbizirik ohikoenarikoa da, eta haren intzidentzia adinarekin asko handitzen da (SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014). Hainbat bakterio kolonaren infekzio kronikoarekin eta minbizia garatzeko arrisku handiagoarekin erlazionatu dira [24], hala nola *Fusobacterium* spp. [25, 26], *Escherichia coli* [27] eta *Streptococcus* spp. [28, 29]. Bakterio horiek erabilitako mekanismoak oso ezagunak izan ez arren, *Streptococcus bovis* bakterioaren kasuan bere paretako proteinak koloneko minbiziaren garapena azkartzeko gai direla frogatuta dago [30].

Lehen aipatu dugunez, minbizi-bakterio eragileen artean, *H. pylori* da gehien aztertu dena. Bakterio gram-negatibo honek gizakien urdaila kolonizatze ahalmena dauka eta bakterioak ekoizturiko ureasek horren latza den ingurune azidoan bizitzea baimentzen diote, urea amoniako bilakatuz eta horrela ingurune neutroa lortuz [31]. Bakterio honen presentzia gizakion urdailean oso ohikoa da; izan ere, munduko populazioaren erdia *H. pylori* urdailean infektatuta omen dago. Kasu gehienetan, sintomarik gabeko hantura kronikoa sortzen du, baina infektaturiko populazioaren % 10ek ultzera peptidikoa, % 1-3k urdaileko adenokartzinoma eta % 0,1ek mukosetako ehun linfoidearen linfoma garatuko du [31].

Munduko Osasun Erakundeak I. taldeko giza kartzinogenotzat sailkatutako lehenengo bakterioa da (IARC Working group, 1994). Hortik aurrera, kasu kliniko askok *H. pylori*ren eta giza minbiziaren arteko erlazio kausala indartu dute [14, 32-34]. Hain zuzen ere, *H. pylori* urtero munduan 780.000 urdaileko minbizi eragiten dituela estimatzen da, munduko minbizi guztien % 6,2 [35]. Gainera, azpimarratzekoa da urdaileko minbiziaren





daitezke [31]. Behin zelulen barnean, CagA zitotoxinak eragin onkogenikoa dauka, zelulen proliferazioa eta mugikortasuna sustatuz, polaritatea galduz, zelulen arteko loturak apurtuz eta hanturarekin erlazionaturiko geneen adierazpena handituz [31, 38].

*H. pylori*ren beste birulentzia faktore garrantzitsu bat bakterioaren andui gehienetan aurkitzen den VacA proteina zitotoxikoa da [37]. Zitoxina honek ostalariaren urdaileko epitelioa kaltetzen du zelulen mintzean kanalak eta bakuolak eratuz eta zelula barneko iragazkortasuna eta apoptosia sustatuz. Gainera, proteina honek eragin immunoezabatzailea dauka, T zelulen erantzuna ekidinez eta, honela infekzioaren kronifikazioa erraztuz [31, 37, 38].

Bestalde, ostalariak *H. pylori*ren aurka sortutako erantzun immuneak ere minbiziaren garapena susta dezake [39]. Berezko erantzun immunean ekoizturiko produktu batzuk (zitokinak...) hantura eta estres oxidatzailea handituz minbizia sorrarazten duen mekanismorik garrantzitsuenetarikoak dira [14, 40]. Konkretuki, oxigeno eta nitrogenoaren molekula erreaktiboek DNAn kalteak eta mutazioak areagotu, eta kalteak konpontzen dituzten entzimak inhibi ditzakete [38]. Gainera, hantura-zitokinek (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ...) eta *H. pylori*ren proteina zitotoxikoek, beste faktore batzuen artean, hipoklorhidria eragiten dute urdailean bestelako bakterioak hazteko ingurune egokia sortuz. Horrekin, hantura mantendu, estres oxidatzailea sustatu eta minbizia pairatzeko arriskua handitzen da [31].

Ostalariak bakterioaren aurka erantzun indartsu hau garatu arren, bakterioa kasu askotan urdailean gizakiaren bizitza osoan zehar mantentzen da, infekzioa kronifikatuz eta, ondorioz, minbizia pairatzeko probabilitatea handituz [31]. Hori *H. pylori* berezko erantzun immunetik zein espezifikotik ihes egiteko dauzkan mekanismoekin erlazionatuta egon daiteke [14]. Zehazki, *H. pylori* fagozitoen molekula erreaktiboen ekintza inhibitzeko entzimak, katalasak eta arginasak, ekoizten ditu. Gainera, makrofagoen apoptosia eragiten duten entzimak positiboki erregulatzen ditu [31]. Horrez gain, *H. pylori*ren infekzioetan T zelulen erantzuna negatiboki erregulatuta dago, T linfozito erregulatzaileak erreklutatuz urdaileko mukosetara [9] eta T zelulen aktibazioa inhibituz VacA zitotoxinaren bidez [41-43]. Azpimarratzekoa da mekanismo horiek bakterioaren ezabatzea ekiditeaz gain zelula neoplasikoen ezabatzea ere ekiditen dutela [14].

Hau guztia gutxi ez eta, *H. pylori* gastrinaren sekrezioa sustatzen du, eta horrek hazkuntza-faktoreak, proteina antiapoptotikoak eta COX-2 entzimaren adierazpenak handitzen ditu. Hain zuzen ere, COX-2 entzimaren espresioa gastrinak ez ezik, hantura-zitokinek eta hazkuntza-faktoreek ere induzitzen dute [31, 38]. COX-2 entzimari esker ekoiztutako molekulek, prostaglandinak batez ere, zelulen apoptosia inhibitzen eta haien transformazioa sustatzen dute, eta proliferazioa, atxikidura, angiogenesisia eta inbaditzeko zelula gaiztoen ahalmena handitzen dute [14, 31, 38].

#### 4. ONDDOAK

Onddo mikroskopikoek, birus eta bakterioekin gertatzen den bezala, minbiziaren sorrera edo garapena era zuzenean eta ez-zuzenean bultza dezakete. Kasu honetan, onddoek minbizian era zuzenean daukaten eraginari buruzko artikulua batzuk besterik ez daude argitaratuta. Hala ere, onddo batzuek ekoizten dituzten mikotoxinen eraginaren bitartez ere susta dezakete minbiziaren garapena. Hurrengo puntuetan mekanismo zuzenak eta ez-zuzenak azalduko dira.

Minbizian eragin ez-zuzena duen onddoen faktore garrantzitsuena mikotoxinak dira. Mikotoxinak onddoek sortutako ekoizkinak dira, animalientzako eragin toxikoa izan dezaketenak. Onddo ugariak toxinak ekoiztu ahal izan arren, genero garrantzitsuenak *Aspergillus*, *Fusarium* eta *Penicillium* dira. Molekula hauek gizakiok kontsumitutako produktu ezberdinetan aurkitu daitezke, batez ere landareetatik eratorritako produktuetan, artoan besteak beste (1. Taula). Mikotoxina gehienek gizakiongan minbizia eragin ote dezaketen argi ez dagoenez, artikulua honetan soilik lau mikotoxina esanguratsuenak azalduko dira: B1 aflatoxina, esterigmatozistina, B1 fumonisina eta A okratoxina.

##### 1. taula. Kartzinogenikoak izan daitezkeen mikotoxina garrantzitsuenak.

Mikotoxina	Onddoa	Sailkapena*	Elikagaiak	Minbizia
Aflatoxinak	<i>A. flavus</i> <i>A. parasiticus</i>	1/2B taldea	Artoa, kakahueteak, zerealak, espeziak, intxaurrak, esnea, haragia, fruitu lehorrak	Gibela, behazun-xixkua
Esterigmatozistina	<i>A. versicolor</i>	2B taldea	Garia, zerealak, soja, ogia, gazta, espeziak, kafe aleak, pistatxoak	
Fumonisinak	<i>F. verticilloides</i> <i>F. proliferatum</i>	2B taldea	Garia, artoa, arroza	Gibela, hestegorria
Okratoxinak	<i>Aspergillus spp.</i> <i>Penicillium spp.</i>	2B taldea	Garia, artoa, ardoa, kafea, kakaoa, espeziak, haragia, esnea	Urdaila, gibela, gernu-hodia

\* Minbiziaren Ikerketarako Nazioarteko Agentziaren (IARC) sailkapena: 1 taldea: gizakiontzako kartzinogenoa; 2A: gizakiontzako kartzinogeno probablea; 2B: gizakiontzako kartzinogeno posiblea; 3: gizakiontzako kartzinogenoa dela ezin da ziurtatu, baina animalientzat izan daiteke; 4: ez da kartzinogenoa gizakiontzako.

Mikotoxina guztien artean aflatoxinak dira gizakiontzako 1. taldeko kartzinogenoen artean sailkatu diren bakarrak. Haien artean, B1 aflatoxina

da eragin toxiko handiena duena. eta batez ere gibleko minbiziarekin eta behazun-xixkuko minbiziarekin dago erlazionatuta. Urtero mundu osoan gertatzen diren gibel minbizien % 5 eta % 28 artean aflatoxinaren eraginaren ondorio dira [44], eta biztanlerian detektatutako aflatoxina maila jaisten den heinean gibel minbiziaren eragina murrizten da [45]. Gainera, B hepatitis birusarekin kutsatutako pertsonen gibleko minbizia pairatzeko arrisku handiagoa daukate aflatoxina hartzen badute [44]. Kartzinogenesi-mekanismoei dagokienez, aflatoxinek sustantzia mutagenoen sorrera, kromosomen apurketa eta aberrazioak, eta DNAn aldaketak eragiten dituzte, adibidez, p53 tumore-ezabatzailearen genean mutazioak sortuz, edo planifikatu gabeko DNAn sintesia bultzatuz [44, 46]. Aflatoxinekin erlazionatuta, esterigmatozistina da aipatzeko modukoa, B1 aflatoxinaren aitzindaria delako. Mikotoxina honek biriketan eta giblean tumoreak eragiteko gaitasuna du, DNAn kalteak sortuz [47].

Fumonisinak ere minbiziarekin erlazionatutako mikotoxina garrantzitsuak dira. Talde honetan, 15 mikotoxina baino gehiago ezagutzen dira, eta horietatik, kartzinogeno eta tumore-sortzaile indartsuena B1a da, hestegorriko eta gibleko minbiziarekin erlazionatu dena [44, 48-51]. B1 fumonisinaren minbizia sortzeko mekanismoen artean zelulen apoptosiaren inhibizioa edota P450 zitokromoaren espresioaren handitzea daude [52, 53]. Lehenengo mekanismoak mutazioak dituzten zelulen ugaltzea eta bigarrenak molekula prokartzinogeno eta promutageno ezberdinen aktibazioa faboratzen dute.

A okratoxinari dagokienez, urdaileko minbiziarekin, gibleko minbiziarekin eta gernu-hodiko tumoreekin erlazionatu da [54-56]. Mikotoxina honek hiru kartzinogenesi mekanismo nagusi ditu: zelula gastrikoak minbizia sortzeko gai diren zelulak bihurtzen ditu [54], kontrol gabeko zelulen hazkuntza bultzatuz [57] eta DNAn apurketak eragiten ditu [58].

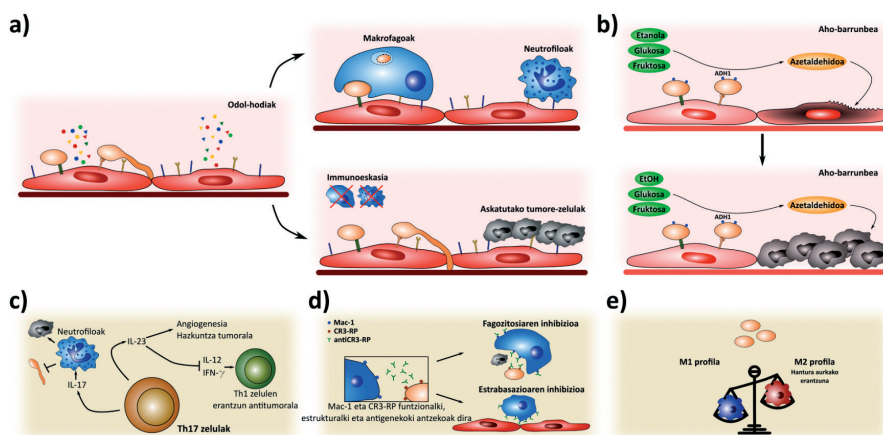
Beste toxina batzuek ere minbizia sortzeko gaitasuna izan dezakete: adibidez *Fusarium* generoko espezie batzuk ekoiztutako zearalenonak, deoxinibalenolak, nibalenolak, X fusarenonak eta T-2 toxinak, *Gyromitra esculentak* ekoiztutako giromitrinak edota *Penicillium islandicum* ekoiztutako luteoskirinak eta rugulosinak. Hala ere, IARCek 3. taldean sailkatu ditu, hau da, gizakiongan kantzerigenoak direla ziurtatzeko frogak ez dira nahikoak.

Mikotoxinak alde batera utzita, onddoen presentzia zuzena ere minbiziarekin erlazionatu da, batez ere *Candida albicans* legamiaren kasuan. Izan ere, minbizia pairatzen duten pertsonen jasotako kimioterapiaren ondorioz kandidiasia pairatu dezaketela ezaguna zen haien immunitate-sistema ahulduta zegoelako [59]. Hala ere, azken urteotan *C. albicans*ek minbizia sortzeko, bultzatzeko eta metastasiak sustatzeko gaitasuna ere izan dezakeela ondorioztatu da [60-62].

Batez ere, *Candida* aho eta hestegorriko minbiziarekin erlazionatu da [63, 64]. Izan ere, askotan ahoko minbiziaren lesioak *Candida* dagoen

tokietan agertzen dira [65] eta *Candidaren* presentzia handiagoa da aho minbizi lesioetan inguruko ehun osasuntsuetan baino [66].

*Candidak* minbizia bultzatu dezake mekanismo ezberdinen bidez (4. Irudia). Alde batetik, onddo honek endotelio-zeluletan kartzinogenesisian parte hartzen duten geneen gainadierazpena sustatzen du [67]. Bestalde, *Candidarekiko* kontaktuaren ondorioz M1 motako makrofagoak M2 profilerara aldatzen dira; azken hauek minbizi-zelulen ugaritzea eta migrazioa sustatzen dute [68].



**4. irudia.** *Candida albicans* onddoak minbiziaren sorrera eta hedapena sustatu dezake mekanismo ezberdinen bitartez. a) *C. albicans* onddoa ezagutzean, odol-hodietako endotelio-zelulek zitokinak eta kimiokinak askatu eta adhesio-molekulak adierazten dituzte immunitate-sistemaren zelulak erakartzeko. Immunoeskasia pairatzen duten pertsonen kasuan, minbizia daukaten pazienteengan adibidez, zelula immuneak kontzentrazio txikian daude odolean eta adhesio-molekulak libre geratzen dira. Kasu horretan, tumore primariotik askatutako tumore-zelulak adhesio-molekula horien bidez endotelio-zeluletar lotu daitezke, metastasia eraginez. b) *C. albicans*-ek Adh1 entzimaren bitartez etanola eta azukreak degradatzen ditu, eta kantzerigenoa den azetaldehidoa sortzen da. c) Th17 linfotzitoen erantzuna *Candidaren* aurkako erantzun immunean garrantzitsua da, baina minbiziaren sustapenarekin ere erlazionatu da angiogenesisia faboratuz eta Th1 erantzuna inhibituz. d) *C. albicans* onddoaren CR3-RP proteina eta makrofagoen Mac-1 proteina oso antzekoak dira. Beraz, immunitate-sistemak CR3-RP-ren aurka sortutako antigorputzek, Mac-1 proteina ere ezagutu dezakete, fagozitosia eta makrofagoen estrabazazioa eragotziz eta haien funtzioa oztopatuz. f) *C. albicans*-en presentziaren ondorioz M1 profileko makrofagoak M2 bilakatzen dira, hantura aurkako erantzuna bultzatuz, eta Th1 erantzuna oztopatuz.

Horietaz gain, orain dela gutxi, Ramirez-Garciak eta kolaboratzaileek [69] *Candidaren* beste lau mekanismo kantzerigeno desberdin des-

kribatu dituzte errebisio batean. Horietatik, lehenengoa konposatu kartzinogenoak sortzeko gaitasuna da, nitrosaminak edo azetaldehidoa, esate baterako. Izan ere, ahoko minbizia sor dezaketen lesioetatik isolatutako *C. albicans* anduiek azetaldehidoa sortzeko gaitasun handiagoa daukate bestelako anduiek baino [70]. Bigarren mekanismoa infekzioari lotutako hantura da, zeinak, artikulu honetan azaldu denez, tumoreen sorrera eta hedapena, metastasia faboratuz, susta dezakeen. Beste mekanismo bat tumore zelulen ugaltzea bultzatzen duen Th17 linfuzitoen erantzun immunearen sustapena da. Azken mekanismoa mimetismo molekularra da. Honetan, ostalariaren molekulen antzekoak diren mikroorganismoaren molekulen aurkako erantzunaren ondorioz, ostalariaren zelulen kontra ere erantzuten da, adibidez minbizia kontrolatzen duten immunitate sistemaren zelulen aurka. Mekanismo hauek soilik *C. albicans*en kasuan aztertu diren arren, beste onddo batzuek prozesu antzekoen bitartez minbizia susta dezaketela kontuan izan behar da.

## 5. ONDORIOA

Gaur egun, zientzialariek ez daukate zalantzarik mikroorganismoek eragina izan dezaketela minbizia sortzeko eta garatzeko prozesuan. Izan ere, artikulu honetan aipatu den bezala, gure gorputzarekin erlazioan dutako mikroorganismo talde desberdin ohikoenek minbizia eragiteko mekanismo ugari daukate, bai zuzenak bai ez-zuzenak. Mikroorganismo batzuek minbiziarekin daukaten erlazioa oso ezaguna izan arren, hala nola *H. pylori* bakterioa nahiz giza papilomabirusa, beste mikroorganismo asko ere erlazioan daude tumoregenesiarekin. Horien artean, bakterioak eta birusak ez ezik badira onddoak ere, *C. albicans* esaterako.

Mikroorganismoen efektu protumoralak asko eta oso desberdinak dira. Espezie bakoitzak bere mekanismo espezifikoak ditu eta gehienak oraindik ezezagunak dira. Hala ere, beste batzuk mikroorganismo askotarako komunak dira eta, horien artean, azpimarratzekoa da hantura gehiegizkoa nahiz iraunkorra.

Orain arte, minbiziarekin erlazioan dutako heriotza-tasa altua dela eta, zientzialariek batez ere haren diagnostikoan eta tratamenduan fokatu dituzte beren ahaleginak eta, ondorioz, ezin izan dute sakonean mikroorganismoek minbiziaren sorreran izan dezaketen zeregina ikertu. Gaur egun, mikroorganismo batzuk minbiziarekin erlazioan daudela argi dago, baina minbiziaren sorreran eragina izan dezaketen faktoreak ikertzen diren heinean, espezie eta mekanismo desberdin gehiago erlazioan dagoela dira tumore-prozesuarekin. Hori dela eta, zenbat eta aurrerapauso gehiago eman faktore tumoregenikoaren eta metastasikoaren ezagutzan, orduan eta aukera gehiago izango ditugu gaixotasun suntsitzaile hau kontrolatu eta sendatu ahal izateko.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- [1] PARKIN D.M. 2006. « The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002». *International Journal of Cancer*, **118**, 3030-3044.
- [2] DZUTSEV A., BADGER J.H., PEREZ-CHANONA E., ROY S., SALCEDO R., SMITH C.K., *et al.* 2017. «Microbes and Cancer». *Annual Reviews in Immunology*, **35**, 199-228.
- [3] SARID R. eta GAO S-J. 2011. «Viruses and human cancer: From detection to causality». *Cancer Letters*, **305**, 218-227.
- [4] MESRI E.A., FEITELSON M.A. eta MUNGER K. 2014. «Human viral oncogenesis: A cancer hallmarks analysis». *Cell Host Microbe*, **15**, 266-282.
- [5] ZHANG X., ZHANG Z., ZHENG B., HE Z., WINBERG G. eta ERNBERG I. 2013 «An update on viral association of human cancers». *Archives Virology*, **158**, 1433-1443.
- [6] NA B., HUANG Z., WANG Q., QI Z., TIAN Y., LU CC, *et al.* 2011. «Transgenic expression of entire Hepatitis B virus in mice induces hepatocarcinogenesis independent of chronic liver injury». *PLoS One*, **6**: e26240.
- [7] BAUMFORTH K.R.N., BIRGERSDOTTER A., REYNOLDS G.M., WEI W., KAPATAI G., FLAVELL J.R., *et al.* 2008. «Expression of the Epstein-Barr virus-encoded Epstein-Barr Virus nuclear antigen 1 in Hodgkin's lymphoma cells mediates up-regulation of CCL20 and the migration of regulatory T cells». *American Journal of Pathology*, **173**, 195-204.
- [8] CHETAÏLLE B., BERTUCCI F., FINETTI P., ESTERNI B., STAMATOULLAS A., PICQUENOT M., *et al.* 2009. «Molecular profiling of classical Hodgkin lymphoma tissues uncovers variations in the tumor microenvironment and correlations with EBV infection and outcome». *Blood*, **113**, 2765-2776.
- [9] KANDULSKI A., WEX T., KUESTER D., PEITZ U., GEBERT I., ROESSNER A., *et al.* 2008. «Naturally occurring regulatory T cells (CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>HIGH</sup>, FOXP3<sup>+</sup>) in the antrum and cardia are associated with higher *H. pylori* colonization and increased gene expression of TGF-β1». *Helicobacter*, **13**, 295-303.
- [10] KUNDU J.K. eta SURH Y.J. 2012. «Emerging avenues linking inflammation and cancer» *Free Radical Biology and Medicine*, **52**, 2013-2037.
- [11] CHANG M.H. eta JEANG K.T (eds.). 2014. *Viruses and Human cancer. Ativiral Treatment and Cancer Control*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2014.
- [12] DELBUE S., COMAR M. eta FERRANTE P. 2017. «Review on the role of the human Polyomavirus JC in the development of tumors». *Infectious agents and cancer*, **12**, 1-14.
- [13] LIAO J.B. 2006. «Viruses and human cancer». *Yale Journal of Biology and Medicine*, **79**, 115-122.

- [14] PORTA C., RIBOLDI E. et al SICA A. 2011. «Mechanisms linking pathogens-associated inflammation and cancer». *Cancer Letters*, **305**, 250-62.
- [15] READ S.A. et al DOUGLAS M.W. 2014. «Virus induced inflammation and cancer development». *Cancer Letters*, **345**, 174-181.
- [16] TAKEDA H., TAKAI A., INUZUKA T. et al MARUSAWA H. 2016. «Genetic basis of hepatitis virus-associated hepatocellular carcinoma: linkage between infection, inflammation, and tumorigenesis». *Journal of Gastroenterology*, **52**, 1-13.
- [17] TSAI M., LIN X., SHUMILOV A., BERNHARDT K., FEEDERLE R., POIREY R., et al. 2016. «The biological properties of different Epstein-Barr virus strains explain their association with various types of cancers». *Oncotarget*, **8**, 10238-10254.
- [18] THOMPSON M.P. et al KURZROCK R. 2004 . «Epstein-Barr virus and cancer». *Clinical Cancer Research*. **10**, 803-821.
- [19] PATTLE S.B. et al FARRELL P.J. 2006. «The role of Epstein – Barr virus in cancer». *Expert Opinion on Biological Therapy*, **6**, 1193-1205.
- [20] MAGER D. 2006. «Bacteria and cancer: cause, coincidence or cure? A review». *Journal of Translational Medicine*, **4**, 14.
- [21] NOUGAYRÈDE J.P., TAIEB F., DE RYCKE J. et al OSWALD E. 2005. «Cyclomodulins: Bacterial effectors that modulate the eukaryotic cell cycle». *Trends in Microbiology*, **13**, 103-110.
- [22] KOCAZEYBEK B. 2003. «Chronic *Chlamydomphila pneumoniae* infection in lung cancer, a risk factor: A case-control study». *Journal of Medical Microbiology*. **52**, 721-726.
- [23] LITTMAN A.J., WHITE E., JACKSON L.A., THORNQUIST M.D., GAYDOS C.A., GOODMAN G.E., et al. 2004. «*Chlamydia pneumoniae* infection and risk of lung cancer». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. **13**, 1624-1630.
- [24] COLLINS D., HOGAN A.M. et al WINTER D.C. 2011. «Microbial and viral pathogens in colorectal cancer». *Lancet Oncology*, **12**, 504-512.
- [25] KOSTIC A.D., CHUN E., ROBERTSON L., GLICKMAN J.N., GALLINI C.A., MICHAUD M., et al. 2013. «*Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment». *Cell Host & Microbe*. **14**, 207-215.
- [26] MCCOY A.N., ARAÚJO-PÉREZ F., AZCÁRATE-PERIL A., YEH J.J., SANDLER R.S. et al KEKU T.O. 2013. «*Fusobacterium* is associated with colorectal adenomas». *PLoS One*. **8**:e53653.
- [27] MARTIN HM, CAMPBELL BJ, HART CA, MPOFU C, NAYAR M, SINGH R, et al. 2004. «Enhanced *Escherichia coli* adherence and invasion in Crohn's disease and colon cancer». *Gastroenterology*. **127**, 80-93.
- [28] SIEGERT C. et al OVERBOSCH D. 1995. «Carcinoma of the colon presenting as *Streptococcus sanguis* bacteremia». *The American Journal of Gastroenterology*. **90**, 1528-1529.



- [29] KIM N.H., PARK J.P., JEON S.H., LEE Y.J., CHOI H.J., JEONG K.M., *et al.* 2002. «Purulent pericarditis caused by group G streptococcus as an initial presentation of colon cancer». *Journal of Korean Medical Science*. **17**, 571-573.
- [30] ELLMERICH S., SCHOLLER M., DURANTON B., GOSSE F., GALLUSER M., KLEIN J-P., *et al.* 2000. «Promotion of intestinal carcinogenesis by *Streptococcus bovis*». *Carcinogenesis*. **21**, 753-756.
- [31] WROBLEWSKI L.E., PEEK R.M. *et al.* WILSON K.T. 2010. «*Helicobacter pylori* and gastric cancer: Factors that modulate disease risk». *Clinical Microbiology Reviews*. **23**, 713-739.
- [32] YEH J.M., GOLDIE S.J., KUNTZ K.M. *et al.* EZZATI M. 2009. «Effects of *Helicobacter pylori* infection and smoking on gastric cancer incidence in China: A population-level analysis of trends and projections». *Cancer Causes & Control*. **20**, 2021-2029.
- [33] SUZUKI H., IWASAKI E. *et al.* HIBI T. 2009. «*Helicobacter pylori* and gastric cancer». *Gastric Cancer*. **12**, 79-87.
- [34] UEMURA N., OKAMOTO S., YAMAMOTO S., MATSUMURA N., YAMAGUCHI S., YAMAKIDO M., *et al.* 2001. «*Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer». *The New England Journal of Medicine*. **345**, 784-789.
- [35] PLUMMER M., FRANCESCHI S., VIGNAT J., FORMAN D. *et al.* DE MARTEL C. 2015. «Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*». *International Journal of Cancer*. **136**, 487-490.
- [36] ISHAQ S. *et al.* NUNN L. 2015. «*Helicobacter pylori* and gastric cancer: A state of the art review». *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, **8**, S6-S14.
- [37] NAUMANN M., SOKOLOVA O., TEGTMEYER N. *et al.* BACKERT S. 2017. «*Helicobacter pylori*: A paradigm pathogen for subverting host cell signal transmission». *Trends in Microbiology*. **25**, 316-328.
- [38] KONTUREK P.C., KONTUREK S.J. *et al.* BRZOZOWSKI T. 2009. «*Helicobacter pylori* infection in gastric cancerogenesis». *Journal of Physiology and Pharmacology*. **60**, 3-21.
- [39] ROBINSON K., ARGENT R.H. *et al.* ATHERTON J.C. 2007. «The inflammatory and immune response to *Helicobacter pylori* infection». *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. **21**, 237-259.
- [40] ERNST P.B. *et al.* GOLD B.D. 2000. «The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: The immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer». *Annual Review of Microbiology*. **54**, 615-640.
- [41] BONCRISTIANO M., PACCANI S.R., BARONE S., ULIVIERI C., PATRUSSIL., ILVER D., *et al.* 2003. «The *Helicobacter pylori* vacuolating toxin inhibits T cell activation by two independent mechanisms». *The Journal of Experimental Medicine*. **198**, 1887-1897.
- [42] GEBERT B., FISCHER W., WEISS E., HOFFMANN R. *et al.* HAAS R. 2003. «*Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation». *Science*. **301**, 1099-1102.

- [43] SUNDRUD M.S., TORRES V.J., UNUTMAZ D. et al COVER T.L. 2004. «Inhibition of primary human T cell proliferation by *Helicobacter pylori* vacuolating toxin (VacA) is independent of VacA effects on IL-2 secretion». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **101**, 7727-7732.
- [44] DE RUYCK K., DE BOEVRE M., HUYBRECHTS I. et al DE SAEGER S. 2015. «Dietary mycotoxins, co-exposure, and carcinogenesis in humans: Short review». *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*. **766**, 32-41.
- [45] CHEN J.G., EGNER P.A., NG D., JACOBSON L.P., MUÑOZ A., ZHU Y.R. et al. 2013. «Reduced aflatoxin exposure presages decline in liver cancer mortality in an endemic region of China». *Cancer Prevention Research*. **6**, 1038-1045.
- [46] MAGNUSSEN A. et al PARSI M.A. 2013. «Aflatoxins, hepatocellular carcinoma and public health». *World Journal of Gastroenterology*. **19**, 1508-12.
- [47] GAO W., JIANG L., GE L., CHEN M., GENG C., YANG G., et al. 2015. «Sterigmatocystin-induced oxidative DNA damage in human liver-derived cell line through lysosomal damage». *Toxicology In Vitro*. **29**, 1-7.
- [48] XUE K.S., TANG L., CAI Q., SHEN Y., SU J. et al WANG J-S. 2015. «Mitigation of fumonisin biomarkers by green tea polyphenols in a high-risk population of hepatocellular carcinoma». *Scientific Reports*. **5**, 17545.
- [49] SHEPHARD G.S., MARASAS W.F.O., BURGER H-M., SOMDYALA N.I.M., RHEEDER J.P., VAN DER WESTHUIZEN L., et al. 2007. «Exposure assessment for fumonisins in the former Transkei region of South Africa». *Food Additives & Contaminants*. **24**, 621-629.
- [50] SUN G., WANG S., HU X., SU J., HUANG T., YU J., et al. 2007. «Fumonisin B1 contamination of home-grown corn in high-risk areas for esophageal and liver cancer in China». *Food Additives & Contaminants*. **24**, 181-185.
- [51] SUN G., WANG S., HU X., SU J., ZHANG Y., XIE Y., et al. 2011. «Co-contamination of aflatoxin B1 and fumonisin B1 in food and human dietary exposure in three areas of China». *Food Additives & Contaminants, Part A*. **28**, 461-470.
- [52] CHUTURGOON A.A., PHULUKDAREE A. et al MOODLEY D. 2015. «Fumonisin B1 inhibits apoptosis in HepG2 cells by inducing Birc-8/ILP-2». *Toxicology Letters*. **235**, 67-74.
- [53] CHUTURGOON A.A., PHULUKDAREE A. et al MOODLEY D. 2014. «Fumonisin B1 modulates expression of human cytochrome P450 1b1 in human hepatoma (Hepg2) cells by repressing Mir-27b». *Toxicology Letters*. **227**, 50-55.
- [54] JIA X., CUI J., MENG X., XING L., SHEN H., WANG J., et al. 2016. «Malignant transformation of human gastric epithelium cells via reactive oxygen species production and Wnt/ $\beta$ -catenin pathway activation following 40-week exposure to ochratoxin A». *Cancer Letters*, **372**, 36-47.

- [55] IBRAHIM A.S., ZAGHLOUL H. eta BADRIA F.A. 2013. «Case Report Evidence of Relationships between Hepatocellular Carcinoma and Ochra-toxicosis». *PLoS One*, **8**, 1-7.
- [56] PFOHL-LESZKOWICZ A., TOZLOVANU M., MANDERVILLE R., PE-RAICA M., CASTEGNARO M. eta STEFANOVIC V. 2007. «New molecu-lar and field evidences for the implication of mycotoxins but not aristolochic acid in human nephropathy and urinary tract tumor». *Molecular Nutrition and Food Research*, **51**, 1131-1146.
- [57] QI X., YU T., ZHU L., GAO J., HE X., HUANG K., *et al.* 2014. «Ochra-toxin A induces rat renal carcinogenicity with limited induction of oxidative stress responses». *Toxicology and Applied Pharmacology*, **280**, 543-549.
- [58] KURODA K., HIBI D., ISHII Y., YOKOO Y., TAKASU S., KIJIMA A. *et al.* 2015. «Role of p53 in the progression from ochratoxin A-Induced DNA damage to gene mutations in the kidneys of mice». *Toxicological Sciences*, **144**, 65-76.
- [59] LALLA R.V., LATORTUE M.C., HONG C.H., ARIYAWARDANA A., D'AMATO-PALUMBO S., FISCHER D.J., *et al.* 2010. «A systematic re-view of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy». *Support-ive Care in Cancer*, **18**, 985-992.
- [60] DWIVEDI P.P., MALLYA S. eta DONGARI-BAGTZOGLOU A. 2009. «A novel immunocompetent murine model for *Candida albicans*-promoted oral epithelial dysplasia». *Medical Mycology*, **47**, 157-167.
- [61] SANO T., OZAKI K., TERAYAMA Y., KODAMA Y. eta MATSUURA T. 2014. «A novel diabetic murine model of *Candida albicans* -induced mu-cosal inflammation and proliferation». *Journal of Diabetes Research*, **2014**, 509325.
- [62] RODRÍGUEZ-CUESTA J., HERNANDO F.L., MENDOZA L., GALLOT N., DE CERIO A.A., MARTÍNEZ-DE-TEJADA G., *et al.* 2010. «*Candida albicans* enhances experimental hepatic melanoma metastasis». *Clinical and Experimental Metastasis*, **27**, 35-42.
- [63] GHOLIZADEH P., ESLAMI H., YOUSEFI M., ASGHARZADEH M., AGHAZADEH M. eta KAFIL H.S. 2016. «Role of oral microbiome on oral cancers, a review». *Biomedicine and Pharmacotherapy*, **84**, 552-558.
- [64] SANJAYA P.R., GOKUL S., GURURAJ PATIL B. eta RAJU R. 2011. «*Candida* in oral pre-cancer and oral cancer». *Medical Hypotheses*, **77**, 1125-1128.
- [65] RAUTEMAA R., HIETANEN J., NISSALO S., PIRINEN S. eta PER-HEENTUPA J. 2007. «Oral and oesophageal squamous cell carcinoma - A complication or component of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED, APS-I) ». *Oral Oncology*, **43**, 607-613.
- [66] ALNUAIMI A.D., WIESENFELD D., O'BRIEN-SIMPSON N.M., REY-NOLDS E.C. eta MCCULLOUGH M.J. 2015. «Oral *Candida* colonization in oral cancer patients and its relationship with traditional risk factors of oral cancer: A matched case-control study». *Oral Oncology*, **51**, 139-145.

- [67] LIM C.S.Y., ROSLI R., SEOW H.F. eta CHONG P.P. 2011. «Transcriptome profiling of endothelial cells during infections with high and low densities of *C. albicans* cells». *International Journal of Medical Microbiology*, **301**, 536-546.
- [68] REALES-CALDERÓN J.A., AGUILERA-MONTILLA N., CORBÍ Á.L., MOLERO G. eta GIL C. 2014. «Proteomic characterization of human proinflammatory M1 and anti-inflammatory M2 macrophages and their response to *Candida albicans*». *Proteomics*, **14**, 1503-1518.
- [69] RAMIREZ-GARCIA A., REMENTERIA A., AGUIRRE-URIZAR J.M., MORAGUES M.D., ANTORAN A., PELLON A. *et al.* 2016. «*Candida albicans* and cancer: Can this yeast induce cancer development or progression?». *Critical Reviews in Microbiology*, **42**, 181-193.
- [70] GAINZA-CIRAUQUI M.L., NIEMINEN M.T., NOVAK FRAZER L., AGUIRRE-URIZAR J.M., MORAGUES M.D. eta RAUTEMAA R. 2013. «Production of carcinogenic acetaldehyde by *Candida albicans* from patients with potentially malignant oral mucosal disorders». *Journal of Oral Pathology and Medicine*, **42**, 243-249.