

Micobioma oral y el carcinoma oral de células escamosas: un enfoque molecular.

Ibarra, Sofía¹; Paez Lama, Sebastián¹; Arenas, Graciela Nora¹; Ingrassia, María Eugenia²;
Juárez, Jimena²; Grilli, Diego¹

¹ Universidad Nacional de Cuyo, Facultad de Ciencias Médicas.

² Universidad Nacional de Cuyo, Facultad de Odontología.

Correo electrónico de contacto: diegogrilli@yahoo.com.ar

Recibido: 8 de setiembre de 2025 – Aceptado: 8 de octubre de 2025

Palabras clave: Micobioma oral, *Candida albicans*, Carcinoma oral de células escamosas (COCE), PCR en tiempo real (q-PCR), Gen ARNr 18S.
Keywords: Oral mycobiome, *Candida albicans*, Oral squamous cell carcinoma (OSCC), Real-time PCR (q-PCR), 18S rRNA gene.

Introducción: El microbioma oral, compuesto por bacterias, hongos, virus, protozoos y arqueas, desempeña un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis oral y sistémica. Este ecosistema no solo protege frente a patógenos invasores, sino que también regula el sistema inmunológico y contribuye a la digestión de nutrientes. Un desequilibrio en su composición, denominado disbiosis, se ha vinculado con múltiples patologías orales y extraorales, incluyendo caries dental, enfermedad periodontal, infecciones respiratorias y enfermedades cardiovasculares (1,2). Entre los componentes microbianos, las bacterias son los más estudiados, con más de 700 especies identificadas en la cavidad oral (1). Sin embargo, recientemente ha surgido un interés creciente en explorar la diversidad y función del micobioma oral. El micobioma, aunque menos explorado, resulta de gran relevancia. *Candida spp.*, en especial *Candida albicans*, constituye el principal hongo residente y ha sido asociado con infecciones orales recurrentes (3, 4). Su capacidad de adaptación a diferentes nichos y su interacción con bacterias patógenas sugiere un papel potencial en la progresión hacia lesiones malignas como el carcinoma oral de células escamosas (COCE) (5). El COCE representa el cáncer oral más común y se asocia con una elevada morbilidad y mortalidad. Sin embargo, la relación causal entre el micobioma y el desarrollo tumoral aún no está claramente definida (6). Las infecciones crónicas por *Candida spp.* pueden inducir inflamación persistente, estrés oxidativo y daño tisular, factores que facilitan la carcinogénesis (7).

Objetivo: El propósito de este estudio es cuantificar el micobioma asociado a lesiones orales potencialmente malignas (LOPM) y COCE mediante el análisis de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en tiempo real (q-PCR), con el fin de aportar evidencia sobre el rol de los hongos en la progresión tumoral.

Metodología: El diseño del estudio contempló la comparación del micobioma en saliva de pacientes diagnosticados con COCE, pacientes con LOPM y controles sanos. Los pacientes fueron reclutados en el Servicio de Odontología del Hospital Universitario de la Universidad Nacional de Cuyo y en el Área de Estomatología, Cátedra de Patología y Clínica Estomatológica de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Cuyo. Se aplicaron estrictos criterios de inclusión y exclusión para evitar sesgos, como la eliminación de pacientes fumadores, bebedores de alcohol o con higiene bucal deficiente (8). Las muestras fueron recolectadas mediante enjuague bucal estandarizado, lo que garantiza un método no invasivo y reproducible (9). Tras el procesamiento inicial, el ADN fue extraído con kits comerciales validados y posteriormente analizado mediante técnicas moleculares de alta precisión (9). El ADN extraído se utilizó para la preparación de amplicones del gen ARNr 18S, marcador universal de hongos, mediante una PCR convencional. Posteriormente, se realizó una q-PCR, técnica que permite determinar con alta sensibilidad el número de copias de genes específicos, aportando un valor cuantitativo a la carga fúngica de cada grupo analizado (10).

Resultados: Los análisis demostraron diferencias significativas ($p<0,05$) en la cantidad y calidad del ADN entre los grupos estudiados. El grupo control presentó la concentración más alta de ADN total, mientras que el grupo COCE mostró valores significativamente más bajos. Respecto a los amplicones fúngicos, el grupo con LOPM exhibió la mayor cantidad, seguido por el grupo control, y finalmente el grupo COCE con los valores más reducidos. Se realizó un ensayo de q-PCR para verificar el número de copias del gen fúngico 18S rRNA en cada grupo. Hasta la fecha, se ha amplificado con éxito los genes fúngicos 18S en muestras del grupo de control ($n=10$), del grupo LOPM ($n=8$) y del grupo COCE ($n=4$); observando diferencias significativas ($p<0,05$) en el número de copias del gen 18S rRNA, según lo determinado por q-PCR (Figura 1).

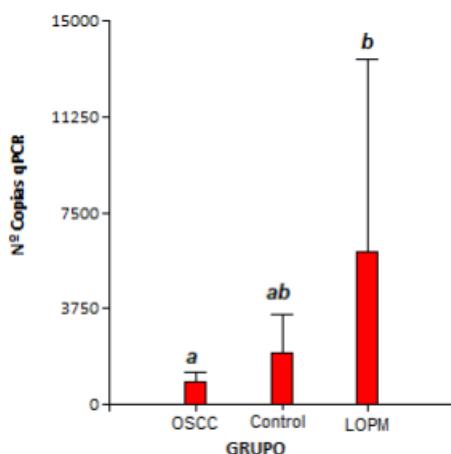


Figura 1. Número de copias (+/- desviación estándar) del gen 18s rRNA en el grupo Control, COCE y LOPM. Letras diferentes indican diferencias significativas ($p < 0.05$).

Esto sugiere una proliferación de hongos significativamente menor ($p<0,05$) en pacientes con COCE (854 +/- 331) en comparación con los pacientes del grupo LOPM (3399 +/- 2019). No hubieron diferencias significativas en el número de copias del gen 18S rRNA entre el grupo Control y los grupos LOPM y COCE.

Discusión: Estos resultados preliminares ofrecen una perspectiva novedosa sobre la dinámica del micobioma oral en la progresión de LOPM hacia COCE. Mientras que Zhao et al. (11) destacaron principalmente el papel de bacterias como *Fusobacterium nucleatum* en la carcinogénesis oral, este estudio subraya la importancia de considerar también a los hongos. La mayor carga fúngica en LOPM podría representar un factor de riesgo adicional en la progresión maligna, posiblemente al inducir inflamación crónica o alterar el microambiente inmunológico local. Recientemente, Intini et al. (12) proponen dos hipótesis principales sobre la relación entre microorganismos y cáncer: la primera plantea que los microorganismos actúan como promotores iniciales del tumor al generar inflamación persistente, producción de especies reactivas de oxígeno y daño en el ADN. La segunda hipótesis sostiene que los cambios tumorales en el microambiente atraen a microorganismos oportunistas, generando un ecosistema alterado donde los hongos se establecen con mayor facilidad. Los resultados de este trabajo parecen alinearse con ambas posibilidades, pues muestran mayor proliferación fúngica en LOPM y una reducción posterior en COCE. Sukmana et al. (7) reportaron que *Candida spp.* induce carcinogénesis a través de la producción de nitrosaminas y metabolitos tóxicos, lo que refuerza la necesidad de profundizar en estudios mecanísticos. Asimismo, el hallazgo de otras especies fúngicas como *Aspergillus* y *Penicillium* en pacientes con COCE (12) abre la puerta a considerar un papel más amplio del micobioma en la oncogénesis oral, más allá de *Candida spp.*

Conclusión: Este estudio preliminar evidencia que la dinámica fúngica varía según el estadio de la enfermedad oral. La obtención de ADN de calidad y cantidad adecuada asegura la viabilidad para avanzar hacia estudios de secuenciación de nueva generación (NGS), los cuales permitirán caracterizar la diversidad micótica en mayor profundidad. Estos resultados invitan a reflexionar críticamente sobre la necesidad de integrar el análisis del micobioma en la investigación oncológica oral, ampliando el enfoque más allá del componente bacteriano. En términos aplicados, este tipo de estudios podrían contribuir al desarrollo de biomarcadores para la detección temprana de lesiones con riesgo de progresión maligna. A futuro, será imprescindible realizar estudios longitudinales y con mayor tamaño muestral para confirmar la validez de estas observaciones y determinar si las alteraciones micóticas son un evento causal o consecuencia del proceso tumoral.

Bibliografía

1. Dewhirst, F. E., et al. 2010. The human oral microbiome. *Journal of Bacteriology*, 192(19), 5002-5017.
2. Kolenbrander, P. E., et al. 2010. Oral multispecies biofilm development and the key role of cell-cell distance. *Nature Reviews Microbiology*, 8(7), 471-480.
3. Vadovics M, et al. 2021. *Candida albicans* enhances the progression of oral squamous cell carcinoma in vitro and in vivo. *BioRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.31.437836>
4. Di Cosola, M., et al. 2021. *Candida albicans* and Oral Carcinogenesis. A Brief Review. *J. Fungi*, 7, 476. <https://doi.org/10.3390/jof7060476>
5. Guerrero-Preston, R.; et al. 2016. 16S rRNA Amplicon Sequencing Identifies Microbiota Associated with Oral Cancer, Human Papilloma Virus Infection and Surgical Treatment. *Oncotarget* 7, 51320–51334.
6. Irfan M, Delgado RZR and Frias-Lopez J. 2020. The Oral Microbiome and Cancer. *Front. Immunol.* 11:591088. doi: [10.3389/fimmu.2020.591088](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.591088)
7. Sukmana BI, Saleh RO, Najim MA, Al-Ghamdi HS, Achmad H, Al-Hamdani MM, Taher AA, Alsalamy A, Khaledi M, Javadi K. 2024. Oral microbiota and oral squamous cell carcinoma: a review of their relation and carcinogenic mechanisms. *Front Oncol.* 14:1319777. doi: [10.3389/fonc.2024.1319777](https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1319777)
8. Oberg SG, Izutsu KT, Truelove EL. 1982. Human parotid saliva protein composition: dependence on physiological factors. *Am J Physiol.*; 242:G231–6.
9. Ghannoum MA, Jurevic RJ, Mukherjee PK, Cui F, Sikaroodi M, et al. 2010. Characterization of the Oral Fungal Microbiome (Mycobiome) in Healthy Individuals. *PLoS Pathog* 6(1): e1000713
10. Liu, C.M., Kachur, S., Dwan, M.G. et al 2012. FungiQuant: A broad-coverage fungal quantitative real-time PCR assay. *BMC Microbiol* 12, 255. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-12-255>
11. Zhao T, Wang X, Fu L, Yang K. 2022. *Fusobacterium nucleatum*: a new player in regulation of cancer development and therapeutic response. *Cancer Drug Resist* 5:436-50. <http://dx.doi.org/10.20517/cdr.2021.144>
12. Monteiro JS, Kaushik K, de Arruda JAA, Georgakopoulou E, Vieira AT, Silva TA, Devadiga D, Anyanechi CE, Shetty S. 2024. Fungal footprints in oral cancer: unveiling the oral mycobiome. *Front Oral Health*. 5:136030. doi: [10.3389/froh.2024.1360340](https://doi.org/10.3389/froh.2024.1360340)