

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Streptococcus bovis eta koloneko minbiziaren arteko erlazioa

Bilaketa bibliografikoa

Egilea /Autor:
Maria Gañan Lafuente
Zuzendaria / Director/a:
Elena Sevillano Peña
Esther Tamayo Oya

© Maria Gañan Lafuente

LABURPENA

Sarrera eta helburua: 1951. urtetik koloneko minbizi eta *Streptococcus bovis*en arteko erlazioa planteatu bada ere, bere papera eztabaida gaia izan da azken urteetan. Hori dela eta, lan honen helburua, *Streptococcus bovis* eta koloneko minbiziaren arteko erlazioa ikertzea izan zen, onkogenesisian inplikaturako mekanismoak eta gehien erlazionatzen den azpiespezia aztertuz.

Metodologia: Gai honen inguruan argitaratuta dauden artikuluen berrikuste bibliografiko bat egin zen 2020ko urtarriletik otsailera arte. Artikuluen hautaketa egin ostean, 60 artikulua analizatu ziren. Bi liburu eta doktoretza-tesi bat ere erabili ziren.

Emaitzak: *Streptococcus bovis*engatiko bakteriemia edo endokarditisa duten pazienteetan, kolonean lesio konkomitanteak aurkitzearen proportzioa altua da (%25 - 80), kasu gehienetan aurkitzen diren lesioak adenomak izanik. Era berean, *S. bovis* taldearen barnean *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (*Sgg*) azpiespezia izan da erlazio gehien izan duena koloneko lesioekin.

Ondorioak: *Sgg*gatiko endokarditisa edo bakteriemia, koloneko minbizi isilaren adierazle gisa kontsideratu daiteke, ondorioz paziente hauetan kolonoskopia eskatzea kontsideratu behar da diagnostikorako lagungarria izan daitekeelako. Gainera, koloneko minbiziaren garapenean mikrobiotaren homeostasia, dieta eta *Streptococcus bovis*en arteko erlazioak eragina dutela frogatu da, oraindik mekanismo asko zehaztu gabe dauden arren. Amaitzeko, *Sgg* prozesu onkologikoaren kausa edo ondorioa den zehazteko ez dago ebidentzia nahikorik.

Hitz gakoak: *Streptococcus bovis*, *Streptococcus gallolyticus*, koloneko minbizia, kartzinogenesisia.

AURKIBIDEA

1. SARRERA	1
1.1. <i>Streptococcus</i> generoaren ezaugarri orokorrak	
1.2. <i>Streptococcus bovis</i> en ezaugarri orokorrak	
1.3. <i>Streptococcus bovis</i> eta erlazionatutako gaixotasunak	
1.3.1. <i>S. bovis</i> eta hesteko mikrobiota	
1.3.2. <i>S. bovis</i> eta koloneko minbizia	
2. HELBURUAK	6
3. METODOLOGIA	6
3.1. Inklusio kriterioak	
3.1. Esklusio kriterioak	
3.3. Bilaketaren estrategia	
4. EMAITZAK	9
4.1. Mikrobiotaren garrantzia koloneko minbizian	
4.2. <i>Streptococcus bovis</i> en patogenotasun mekanismoak koloneko minbiziaren garapenean	
4.2.1. Hesteko azidosiaren sorkuntza	
4.2.2. Atxikidura koloneko mukosan	
4.2.3. Zitokina bidezko kartzinogenesisia	
4.3. <i>Streptococcus bovis</i> engatiko bakteriemia eta koloneko minbiziaren arteko asoziazioa	
4.3.1. <i>Streptococcus bovis</i> en azpiespezieen erlazioa koloneko minbiziarekin	
4.3.2. <i>Streptococcus bovis</i> en kolonizazioa eta karga materia fekalean	
4.4. Koloneko adenomak, lesio preneoplasikoak	
4.4.1. <i>Streptococcus bovis</i> en papera koloneko lesioetan	
5. EZTABAIDA	24
6. ONDORIOAK	28
7. BIBLIOGRAFIA	30
ERANSKINAK	

1. SARRERA

1.1. *Streptococcus* GENEROAREN EZAUGARRI OROKORRAK

Streptococcus generoa oso heterogeneoa da. Koko gram positibo, katalasa positibo, oxidasa negatibo eta bakterio azido laktikok dira, biderkatzerakoan, bikoteka edo kateak osatuz antolatzen direnak (Herrera, Min Kwon, & Ricke, 2009). Espezie gehienak anaerobio fakultatiboak dira, beraz, oxigenorik gabeko metabolismoa burutu dezakete (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2017). Orokorrean, *Streptococcus* generoa, odol, serum edo karbohidratoetan aberatsa diren hazkuntza-inguruetan ondo hazten da, 35-37°C bitartean, bereziki % 5-7ko karbono-dioxidoa duen atmosfera batean inkubatzen badira (Romero-Hernández, del Campo, & Cantón, 2013). Bestetik, hazkuntza kapnofilikoa duten estreptokokoak, viridans taldeko eta *S. pneumoniae* batzuk, karbono dioxidoan aberatsa den ingurua behar dute hazteko (Montes & García-Arenzana, 2007). Gehienak hemolisinak ekoizten dituzte eta odol agarrean kultibatzean odolaren hemolisi patroia desberdinak aurkezten dituzte sortzen dituzten kolonien inguruan.

Gordelekuari dagokionez, gehiengoak gizakiaren eta animalien mukosan eta azalean bizi dira. Normalean, mikrobiotaren parte diren arren, gizakiarentzako patogenoa den portzentaje txiki bat dago. Azkenik, ingurumenean ere aurki daitezke (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2017).

Azken urteetan, teknika molekular eta taxonomiari esker, *Streptococcus* generoaren sailkapenean aldaketak egon dira, hala nola: espezie berriak agertzea, espezieak azpitaldez aldatzea edota espezieen ezaugarri berriak identifikatu izana. *Streptococcus* generoan 100 espezie baino gehiago daude, eta 16S ARNr genearen sekuentziazioaren arabera, 6 taldetan banatzen dira, horietako bat *S. bovis* delarik (Montes & García-Arenzana, 2007).

1.2. *Streptococcus bovis* EZAUGARRI OROKORRAK

Streptococcus bovis taldea, anaerobio fakultatiboak diren koko gram positibo oportunistak dira. Lancefield sailkapenaren arabera D antigenoa adierazten dute, hau da, behazunez osatutako inguruan hazi, eta eskulina hidrolizatzeko gaitasuna dute. Era

berean, karbohidratoak hartitzeko gai dira, emaitza gisa azido laktikoa sortuz (Romero-Hernández, del Campo, & Cantón, 2013). Ondorioz, karbohidrato gehiegi duen dieta hartzean, hesteko pHaren jaitsiera ematen da (pH 5.6 baino baxuagoa), eta mikrobiotaren parte diren beste mikroorganismoen hazkuntza inhibitzen da (Herrera, Min Kwon, & Ricke, 2009).

Transmisioari dagokionez, digestio sistemaren bidez sartzen da gure organismora; gorotz, ur edo elikagaien bidez. Hala ere, beste sarrera bide posibleak daude: gernu bidea, behazun sistema eta orofaringea (Zarkin et al., 1990). Baserrietan eta animaliekin kontaktuan bizi diren pertsonetan, *S. bovis*en detekzioa handiagoa da (Pasquereau-Kotula, Martins, Aymeric, & Dramsi, 2018).

Klasikoki, *Streptococcus bovis* taldea 2 multzotan sailkatu izan da, manitola hartitu (biotipo I) edo ez hartitzearen arabera (biotipo II). Hona hemen biotipo bakoitzaren ezaugarriak (Romero-Hernández, del Campo, & Cantón, 2013):

- Biotipo I: manitolaren hartidura positiboa, taninen hidrolisia tanasa entzimaren bidez, eta azido galikoaren deskarboxilazioa galato deskarboxilasa entzimaren bidez (Herrera, Min Kwon, & Ricke, 2009).
- Biotipo II/1: manitolaren hartidura negatiboa eta β -glukuronidasa negatiboa.
- Biotipo II/2: manitolaren hartidura negatiboa eta β -glukuronidasa positiboa.

Garatutako teknika molekular berriei esker (DNA-DNA hibridazioa, *sodA* eta *groEL* geneen sekuentziazioa, eta 16S rRNA sekuentzien konparaketa), espezie eta azpiespezie berrien aurkikuntza burutu da, sailkapena moldatuz (Jans, Meile, Lacroix, & Stevens, 2015).

Aipatzekoa da, 16S rRNA teknika erabiltzean, *S. bovis* espezieen %97,1-99,8 identifikatzea lortzen dela. Ordea, *sodA* eta *groEL* geneen sekuentziazioa egitean, bereizmen ahalmen handiagoa daukala ikusi da. Hori dela eta, ikerketa batzuen arabera, gene hauen sekuentziazio-teknika itu moduan erabiltzea onartzen da, espezie eta azpiespezie desberdinen ikerketa egiteko (Corredoira, Rabuñal, & Alonso, 2017).

Hurrengo taulan, *Streptococcus bovis* espeziearen barruan bereizten diren azpiespezieak ikusi daitezke (**1. Taula**).

1. Taula. *Streptococcus bovis*en taxonomia. Moldatua. Iturria (Jans, Meile, Lacroix, & Stevens, 2015)

Jatorrizko espezieen izendapena	Biotipo sailkapena	Proposatutako espeziea	Sinonimoak	Azpiezpezieak	Gaur egun gomendatutako izendapena
<i>Streptococcus alactolyticus</i>	Variable	-	<i>S. intestinalis</i> (baztertua)	-	<i>S. alactolyticus</i>
<i>Streptococcus bovis</i>	Biotipo I	<i>S. gallolyticus</i>	<i>S. caprinus</i> (baztertua)	<i>S. gallolyticus</i> <i>subsp.gallolyticus</i>	<i>S. gallolyticus</i> <i>subsp. gallolyticus</i> (Sgg)
	Biotipo II.1	<i>S. infantarius</i>	-	<i>S. infantarius</i> <i>subsp.infantarius</i>	<i>S. infantarius</i> <i>subsp.infantarius</i> (Sii)
		<i>S.infantarius</i>	-	<i>S. infantarius</i> <i>subsp. coli</i>	<i>S. lutetiensis</i>
Biotipo II.2	<i>S. gallolyticus</i> <i>subsp.</i> <i>pasteurianus</i>	<i>S. pasteurianus</i>	<i>S. gallolyticus</i> <i>subsp.pasteurianus</i>	<i>S. pasteurianus</i> or <i>S. gallolyticus</i> <i>subsp.pasteurianus</i> (Sgp)	
<i>Streptococcus equinus</i>	Gehienak <i>S.bovis</i> biotipo II.1	-	<i>S. bovis</i>	-	<i>S. equinus</i>
<i>Streptococcus macedonicus</i>	Biotipo II.1 antzekoak	<i>S. gallolyticus</i> <i>subsp.</i> <i>macedonicus</i>	<i>S. waius</i> (baztertua)	<i>S. gallolyticus</i> <i>subsp.macedonicus</i>	<i>S. gallolyticus</i> <i>subsp.</i> <i>macedonicus</i> (Sgm)

Hala ere, *Streptococcus bovis* taldearen subespezieetan eginiko aldaketa hauek, oso nahasgarriak izan dira mikrobiologiako literaturan; horregatik, oraindik taxonomia ez dago guztiz ezarrita. Hemendik aurrera, lan bibliografiko honetan, *S. bovis* talde bezela aipatuko da, eta azpiespezieak izendatzeko gomendatutako nomenklatura jarraituko da (Jans et al., 2015).

1.3. *Streptococcus bovis* ETA ERLAZIONATUTAKO GAIXOTASUNAK

Streptococcus bovis gizakien %5-16an mikrobiota gastrointestinalaren parte da; hala ere, aipatuko diren gaixotasun batzuekin erlazionatzen da, batez ere pertsona nagusi eta immunogutxituetan (Romero-Hernández et al., 2013).

Estatu Batuetan eta European eginiko ikerketetan deskribatutako *Streptococcus bovis* infekzio gehienak, bakteriemia eta endokarditisa izan dira, non, gehien erlazionatutako espezieak *S. gallolyticus subsp. pasteurianus* eta *S. gallolyticus subsp. gallolyticus* (*Sgg*) izan diren. Azken urteetan, *S. bovis*engatiko endokarditisen intzidentzia handituz joan da, eta endokarditis guztien %3-25a *S. bovis*engatikoa izan dela ikusi da (Corredoira, Rabuñal, & Alonso, 2017).

Bestetik, badaude hain ohikoak ez diren infekzioak: nerbio sistema zentralekoak (NSZ), behazun hodikoak, osteoartikularrak, eta urogenitalak. NSZko infekzio ohikoena meningitisa den arren, literaturan soilik 60 kasu deskribatu dira (Corredoira et al., 2017; Jans et al., 2015).

1.3.1 *S. bovis* eta hesteko mikrobiota

Streptococcus bovis gizakien %5-16an mikrobiota gastrointestinalaren parte dela ikusita, azken urteetan mikrobiota eta koloneko minbizia erlazionatzen dituzten hainbat artikulatu idatzi dira. Izan ere, mikrobiotaren aldaketek, ingurugiro aproposa sor dezakete koloneko minbiziaren garapena bultzatzeko.

Pertsona helduen mikrobiota 100 trilioi organismoz osatuta dagoela estimatzen da, eta anaerobio hertsiez (*Bacteroidetes*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* eta *Atopobium*), eta portzentaje txikiagoan, anaerobio fakultatiboz (laktobaziloak, enterokokoak, estreptokokoak eta *Enterobacteriaceae* familiako bakterioak) dago osatuta (Davis, Milner, 2009).

Mikrobiotak traktu gastrointestinalerako prozesu metaboliko, fisiologiko, elikadura eta immunologikoak modu egokian funtzionatzeko balio du: digestioan eta makromolekula konplexuen absortzioan laguntzen du, mukosako sistema immunea garatzen du, aminoazido eta bitaminen sintesian laguntzen du, eta mikroorganismo patogenoen kontra babesten gaitu (Romero-Hernández et al., 2014).

Antibiotikoek, bidaiek, estresak, dietak edota gaixotasun batzuk, mikrobiotaren desoreka sor dezakete, disbiosia emanez; hau da, hesteko mikrobiota normalaren aldaketa kualitatibo eta kuantitatiboak ematen dira, mikroorganismo patogeno potentzialen hazkuntza erraztuz. Mikroorganismo berri hauek mukosa kaltetuko duten produktu eta metabolito toxikoak jariatzen dituzte; minbizi, inflamazio eta alergia bezalako patologiak agertzea ahalbidetuko dutenak (Abdulmir et al., 2011; Weng et al., 2019).

1.3.2. *Streptococcus bovis* eta koloneko minbizia

Gaur egun, 65 urte baino gehiagoko populazioaren %65ak, koloneko minbizia izateko arrisku handia dauka, eta gehiengoaren oinarri fisiopatologikoa jakin ez arren, kasuen %20ak oinarri genetikoa du (Romero-Hernández et al., 2013; Saus et al., 2019).

Espainiako onkologia medikoaren elkartearen 2019ko datu epidemiologikoen arabera, bi sexuak kontuan hartuz, koloneko minbizia izan zen gehien diagnostikatua izan zen minbizia; eta hilkortasunari dagokionez, bigarren postuan dago (Sociedad Española de Oncología Médica, 2019). Mundu mailan, gizonezkoen artean hirugarren minbizi ohikoena da, eta emakumeen artean bigarrena (Jans et al., 2015).

Koloneko minbizia garatzeko arrisku faktoreen artean, alkohola, tabakoa, gizentasuna eta sedentarietatea daude (Sociedad Española de Oncología Médica, 2019). Gaur egungo gizartearen bizimodua dela eta, hurrengo urteetan koloneko minbiziaren intzidentzia igoko dela estimatzen da (Montalban-Arques & Scharl, 2019). Era berean, elikagai prozesatuetan, animalien gantzean eta haragi gorrian aberatsa den, eta zuntz eta frutan urria den dieta egitean, koloneko minbizia izateko arriskua igo egiten da. Gainera, mikrobiotaren papera oso garrantzitsua izango da koloneko minbiziaren garapenean; izan ere, bere funtzioen artean mukosaren homeostasia mantentzea da; beraz, mikrobiotan alterazioen bat egonez gero, oreka galdu, eta gizakietan gaixotasunak sortzeko aukera egongo da, minbizia barne (Saus, Iraola-Guzman, Willis, Brunet-Vega, & Gabaldon, 2019).

Lehen aipatu bezala, *S. bovis* mikrobiotaren parte da, eta beraz, 1951. urtetik aurrera, *Streptococcus bovis* koloneko minbiziaren sorreran daukan ekintza mekanismoen inguruan hainbat hipotesi planteatu dira. Eginiko hainbat ikerketetan, ikusi da pertsona

osasuntsuetan *S. bovis*engatiko kolonizazioa %2,5-%16ean agertzen dela; eta koloneko minbizia duten indibiduoetan, ordea, kolonizazio tasak 5 aldiz handiagoak direla. Ordea, ez dago argi hesteetako kolonizazioa prozesu onkologikoaren kausa edo ondorioa den (Romero-Hernández, del Campo, & Cantón, 2013).

2. HELBURUAK

Streptococcus bovis *Streptococcus* generoan sailkatzen den espeziea da, eta mikrobiotako parte izan arren, endokarditisa eta beste infekzio batzuk (NSZkoak,...) sortzeko gai da. *Streptococcus bovis*ek koloneko minbiziaren sorreran daukan ekintza mekanismoen inguruan hainbat hipotesi planteatu izan dira 1951. urtetik aurrera. Lan honen helburua bilaketa bibliografiko bat egitea izan zen, *S. bovis*ek koloneko minbizian duen papera argitzeko. Helburu orokor hau aurrera eramateko, hurrengo helburu partzialak aztertu ziren:

- *Streptococcus bovis*, elikadura, mikrobiota eta minbiziaren arteko erlazioa ikertzen zituzten artikuluen bilaketa eta azterketa.
- *Streptococcus bovis* espeziearen erlazioa minbiziaren sorreran ikertzen zituzten artikuluen bilaketa eta azterketa hurrengo faktoreak barne hartuz:
 - Koloneko minbiziaren onkogenesia inplikaturako *Streptococcus bovis*en mekanismoak ikertzea.
 - *Streptococcus bovis*en espezieen artean, koloneko minbiziarekin gehien erlazionatzen dena zein zen ikertzea.
- *Streptococcus bovis*engatiko bakteriemia/endokarditisaren erlazioa koloneko minbiziarekin ikertzea.

3. METODOLOGIA

Lan bibliografiko honetarako, hurrengoetatik ateratako informazioa erabili zen: *Pubmed*, *ScienceDirect* eta Basurtoko Ospitaleko liburutegitik ateratako liburuak. Bilaketa egiteko erabilitako hizkuntzak ingelesa eta gaztelera izan ziren; eta erabilitako denbora tartea 2020ko urtarriletik otsailera arte izan zen. Bestetik, artikuluen aukeraketarako erabilitako inklusio eta eskusio kriterioak hurrengoak izan ziren:

3.1. INKLUSIO KRITERIOAK

- Testu osoa eskuragarri zuten artikuluak.
- Bilatzailean jarritako hitz gakoak zituzten artikuluak.
- Erabilitako hizkuntzak: gaztelera eta ingelesa.
- Informazio iturri motak: liburuak, metaanalisiak, kasu kontrol ikerketak, berrikuste sistematikoak.
- Mundu osoan eginiko ikerketak kontuan hartu.
- Azken 30 urteetan argitaratutako artikuluak aukeratu.

3.2. ESKLUSIO KRITERIOAK

- Testu osoa eskuragarri ez zuten artikuluak.
- Bilatzailean jarritako hitz gakoak ez egotea.
- Hitz gakoak zituzten artikuluak aurkitu arren, datu esanguratsurik eta garrantzirik gabeko informazioa zuten artikuluak.
- Koloneko minbiziarekin erlazionatzen ez diren artikuluak (beste gaixotasunekin erlazionatutakoak).
- Datu baseetan bikoiztutako artikuluak.
- Ingelesez edo gaztelaniaz ez dauden artikuluak.

3.3. BILAKETAREN ESTRATEGIA:

Bilaketa bibliografikoa egiteko, *Pubmed* eta *ScienceDirect*-en hainbat hitz gako jarri ziren, *Streptococcus bovis* eta koloneko minbiziaren inguruan informazio esanguratsua eta erabilgarria zuten artikuluak aukeratzeko asmoz. Aipatzekoa da, artikulu askotan *Streptococcus bovis* taldearen barnean sailkatzen den *Streptococcus gallolyticus*ari buruz egiten zirela erreferentziak, eta horregatik metodologian hitz gakoak jartzeko orduan *Streptococcus gallolyticus* erabili zen ere. Inklusio eta esklusio kriterioak kontuan hartuta, artikulu batzuk baztertu eta beste batzuk aukeratu ziren, hurrengo taulan adierazita agertzen den moduan (**2. Taula**).

2.Taula. *Pubmed* eta *ScienceDirect*-en eginiko bilaketa bibliografikoaren estrategia eta lortutako erreferentziak.

ERABILITAKO ESTRATEGIAK	PUBMED		SCIENCE DIRECT	
	ARTIKULU KOPURU TOTALA	AUKERATU- TAKOAK	ARTIKULU KOPURU TOTALA	AUKERATU- TAKOAK
" <i>Streptococcus bovis</i> "	1592	7	6930	9
" <i>Streptococcus bovis</i> " AND "sepsis"	16	1	181	2
" <i>Streptococcus bovis</i> " AND "endocarditis"	42	4	177	7
" <i>Streptococcus bovis</i> " AND " <i>microbiota</i> "	2	0	155	12
" <i>Streptococcus bovis</i> " AND "carcinoma"	12	4	153	15
" <i>Streptococcus bovis</i> " AND "carcinogenesis"	2	1	62	14
" <i>Streptococcus bovis</i> " AND "colorectal neoplasm"	28	5	138	19
" <i>Streptococcus bovis</i> " AND " <i>Adenomatous Polyposis Coli</i> "	0	0	93	7
" <i>Streptococcus gallolyticus</i> "	145	8	73	8
" <i>Streptococcus gallolyticus</i> " AND "sepsis"	1	0	20	0
" <i>Streptococcus gallolyticus</i> " AND "endocarditis"	1	0	34	7
" <i>Streptococcus gallolyticus</i> " AND " <i>microbiota</i> "	2	0	43	9
" <i>Streptococcus gallolyticus</i> " AND "carcinoma"	4	0	29	9
" <i>Streptococcus gallolyticus</i> " AND "carcinogenesis"	3	1	26	9
" <i>Streptococcus gallolyticus</i> " AND " <i>colorectal neoplasms</i> "	18	1	27	9

Hitz gakoak bilatzerakoan, *Pubmed*-en 1868 artikulua eta *ScienceDirect*-en 8141 artikulua lortu ziren. Inklusio eta eskusio kriterioak kontuan hartuta, *Pubmed*-tik 32 artikulua aukeratu ziren, eta *ScienceDirect*-tik 136. Hala ere, lortutako artikulua asko bikoiztuta zeudenez, hauek baztertu eta guztira 60 artikulua erabili ziren lan bibliografiko hau egiteko.

Artikuluez gain, bi liburu eta doktoretza-tesi bat erabili ziren. Mikrobiologiako 2 liburuak hurrengoak izan ziren: “Microbiología Médica” (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2017) eta “Lactic Acid Bacteria: Microbiological and Functional Aspects” (Vinderola, Ouwehand, Salminen, & Von Wright, 2019); eta doktoretza-tesia “Estudio serológico, microbiológico y molecular de *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*”, asociado al cáncer colorrectal” izan zen, zeinetatik beste 11 artikulua lortu ziren.

4. EMAITZAK

4.1. MIKROBIOTAREN GARRANTZIA KOLONEKO MINBIZIAN

Azken urteetan mikrobiota eta koloneko minbizia erlazionatzen dituzten hainbat artikulua idatzi dira; mikrobiotaren aldaketek, ingurugiro aproposa sor dezaketelako koloneko minbiziaren garapena bultzatzeko. Koloneko minbizia duten gizabanakoen materia fekala, batez ere *Bacteroidetes* (*Porphyromonak* eta *Prevotella*) eta *Firmicutes* (*Enterococcus* eta *Streptococcus*) filumez dago osatuta (Weng et al., 2019). Hala ere, 3. taulan adierazita dauden eta minbiziarekin erlazioantuta dauden beste hainbat bakterio aurkitu dira ere (**Taula 3**) (Montalban-Arques & Scharl, 2019).

3. Taula. Koloneko minbiziarekin erlazionatzen diren mikroorganismoak. Erreferentzia: (Montalban-Arques & Scharl, 2019)

Mikroorganismoa	Filuma	Oxigeno eskakizuna	Gordeleku naturala	Patogenia mekanismoa
<i>Bacteroides fragilis</i> (ETBF)	<i>Bacteroidetes</i>	Anaerobio hertsia	Traktu gastro-intestinala GI	E-cadherinaren eszisia eta mukosaren iragazkortasunaren igoera
<i>Porphyromonas spp.</i>	<i>Bacteroidetes</i>	Anaerobio hertsia	Ahoa	
<i>Prevotella spp.</i>	<i>Bacteroidetes</i>	Anaerobio hertsia	Ahoa	
<i>Odoribacter spp.</i>	<i>Bacteroidetes</i>	Anaerobio hertsia	Traktu gastro-intestinala	
<i>Alistipes finegoldii</i>	<i>Bacteroidetes</i>	Anaerobio hertsia	Traktu gastro-intestinala	IL-6/STAT3 aktibazioa
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	<i>Firmicutes</i>	Anaerobio fakultatiboa	Traktu gastro-intestinala	Atxikidura selektiboa kolageno I, IV, fibrinogeno eta fibronektinarekiko
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	<i>Firmicutes</i>	Anaerobio hertsia	Traktu gastro-intestinala	TLR2/4-ROS-kolesterola aktibazioa
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Firmicutes</i>	Anaerobio fakultatiboa	Traktu gastro-intestinala	Oxigeno estrazelularra sortu
<i>Streptococcus bovis</i>	<i>Firmicutes</i>	Anaerobio fakultatiboa	Traktu gastro-intestinala	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Fusobacteria</i>	Anaerobio hertsia	Ahoa	FadA eta E-cadherina arteko lotura
<i>Leptotrichia spp</i>	<i>Fusobacteria</i>	Anaerobio hertsia	Ahoa	
<i>E. coli</i> (B2 strain)	<i>Proteobacteria</i>	Anaerobio fakultatiboa	Traktu gastro-intestinala	DNAsa aktibitatea
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Proteobacteria</i>	Mikroaerofilikoa	Traktu gastro-intestinala	DNAsa aktibitatea
<i>Helicobacter hepaticus</i>	<i>Proteobacteria</i>	Mikroaerofilikoa	Traktu gastro-intestinala	

4.2. *Streptococcus bovis* PATOGENOTASUN MEKANISMOAK KOLONEKO MINBIZIAREN GARAPENEAN

4.2.1. Hesteko azidosiaren sorkuntza

Hesteko azidosia koloneko minbiziarekin erlazionatuta dagoela ikusi da, eta hau sortzeko hainbat prozesu egon daitezke erlazionatuta. Ondorioz, pH baxuko ingurua sortzean, mikrobiotaren parte diren beste mikroorganismoen funtzioa eta hazkuntza inhibitu eta *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus*en (*Sgg*) proliferazioa ematen da, populazio nagusia bihurtuz (Herrera et al., 2009). Azidosiaren sorkuntzari buruzko informazioa lantzen zituzten artikuluak eta ondorio nagusiak hurrengo taulan daude adierazita (**4. Taula**).

4. Taula. Hesteko azidosiaren sorkuntzan laguntzen duten faktoreak.

Erreferentziak	Hesteko azidosiaren fisiopatologia
(Correidora et al., 2017; O'Donovan et al., 2001)	Koloneko minbizi edo lesio preneoplasikoen presentziaren ondorioz, karbohidratoetan eta taninetan aberatsa den materia fekalaren akumulazioa ematen da kolonean.
(Chamkha , Patel , Traore , Garcia , & Labat, 2002)	<i>S. bovis</i> taninoak degradatzeaz arduratzen da tanasa entzima bidez, eta emaitza gisa oso toxikoak diren konposatu fenoliko azidoak sortzen ditu, azido galikoa adibidez.
(Romero-Hernández, del Campo, & Cantón, 2013)	<i>S. bovis</i> ek karbohidratoak hartitzeko gaitasuna dauka; beraz, zuntzan urria eta karbohidratoetan aberatsa den dieta egitean, azido laktikoa sortzen du.

4.2.2. Atxikidura koloneko mukosan

Mikroorganismoaren atxikidura kolonizazioa gertatzeko ezinbesteko lehenengo urratsa da. Badaude hainbat artikulu non *Streptococcus bovis*ek koloneko mukosara atxikitzeko duen papera aztertu duten, MLST (*multilocus sequence typing*) teknikaren eta *S. bovis*en genomaren sekuentziazioaren bidez (Shibata, Tien, Nomoto, & Osawa, 2013). Atxikiduran kasu gehienetan inplikitzen diren mekanismoak, bakterioaren gainazaleko piliak eta HIpA proteinak dira (**5.Taula**).

5. Taula. Atxikiduran inplikaturak dauden *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus*en gainazaleko egiturak.

Erreferentziak	Aztertutako atxikidura mekanismoa
(Jans, Meile, Lacroix, & Stevens, 2015) (Janda, 2014) (Abdulmir, Hafidh, & Bakar, 2011)	HlpA proteina: <ul style="list-style-type: none"> - Atxikiduran laguntzen du. Bakterioaren gainazalean dago kokatuta, eta koloneko minbizian inplikaturak dauden Caco-2 eta HT-29 zelula tumoraletan dauden proteoglikano heparansulfatoei atxikitzen da. - Ondorioz, zitokina inflamatorioen sintesia estimulatzen da.
(Abdulmir, Hafidh, & Bakar, 2011)	Piliai: Atxikidura ematen da koloneko zelula eukariotoen matrize estrazelularreko kolageno (I-II-IV), fibrinogeno eta fibronektina eta <i>Sgg</i> gainazaleko pilien artean.
(Jans, Meile, Lacroix, & Stevens, 2015) (Rusniok et al, 2010) (Romero-Hernández, del Campo, & Cantón, 2013) (Hienz, Schennings, Heimdahl, & Flock, 1998)	Pilietak Gallo izeneko proteinak: <i>Sggek</i> o piliekin erlazionaturak dauden Gallo izeneko 4 proteina aztertu dituzte: Gallo2179, Gallo2178, Gallo2039 eta Gallo1569. Gallo 2179 eta 2178 kolageno mota I-kin elkartzen dira, atxikiduran eta birulentzian lagunduz.

Aipatzekoa da, *Streptococcus bovis*en azpiespezie guztiek ez zutela atxikidura gaitasun berdina adierazi. *S. g. pasteurianus* eta *S. infantarius*, *S. colirekin* alderatuz, ostalariaren matrize estrazelularrera elkartzeko adhesio ezaugarri eraginkorragoak zituela behatu zen (Sillanpaa, Nallapareddy, Singh, Ferraro, & Murray, 2008). Izan ere, endokarditisa zuten 17 kasuetatik, 15 biotipo I-koak eta beste biak biotipo II-koak izan ziren. Hori kontuan hartuta, ikertu zen *Sggen* pilien bidez, atxikidura indartsuagoa lortzen zela kolageno mota I-II-IV, fibrinogeno eta fibronektinarekiko. Horregatik esaten da, *Sgg* bihotz eta koloneko ehunen kolonizatzaile arrakastatsuen dela.

4.2.3. Zitokina bidezko kartzinogenesisia

Badaude hainbat artikulu non *S. bovis*en ondorioz sortzen diren zitokina inflamatorioen ekintza aztertzen den (**6. Taula**). *Sgg* eta koloneko mukosaren arteko atxikidura ematean, IL-1, IL-6, IL-8, TNF eta NFkB zitokina inflamatorioen sintesia estimulatzen dela ikusi da; kolonizazioa emateko eta koloneko epitelio osasuntsutik,

gaixotasun neoplasikoen garapena errazteko mikroklima egokia sortuz (Zhao et al., 2017; Janda, 2014) (**1. Irudia**).

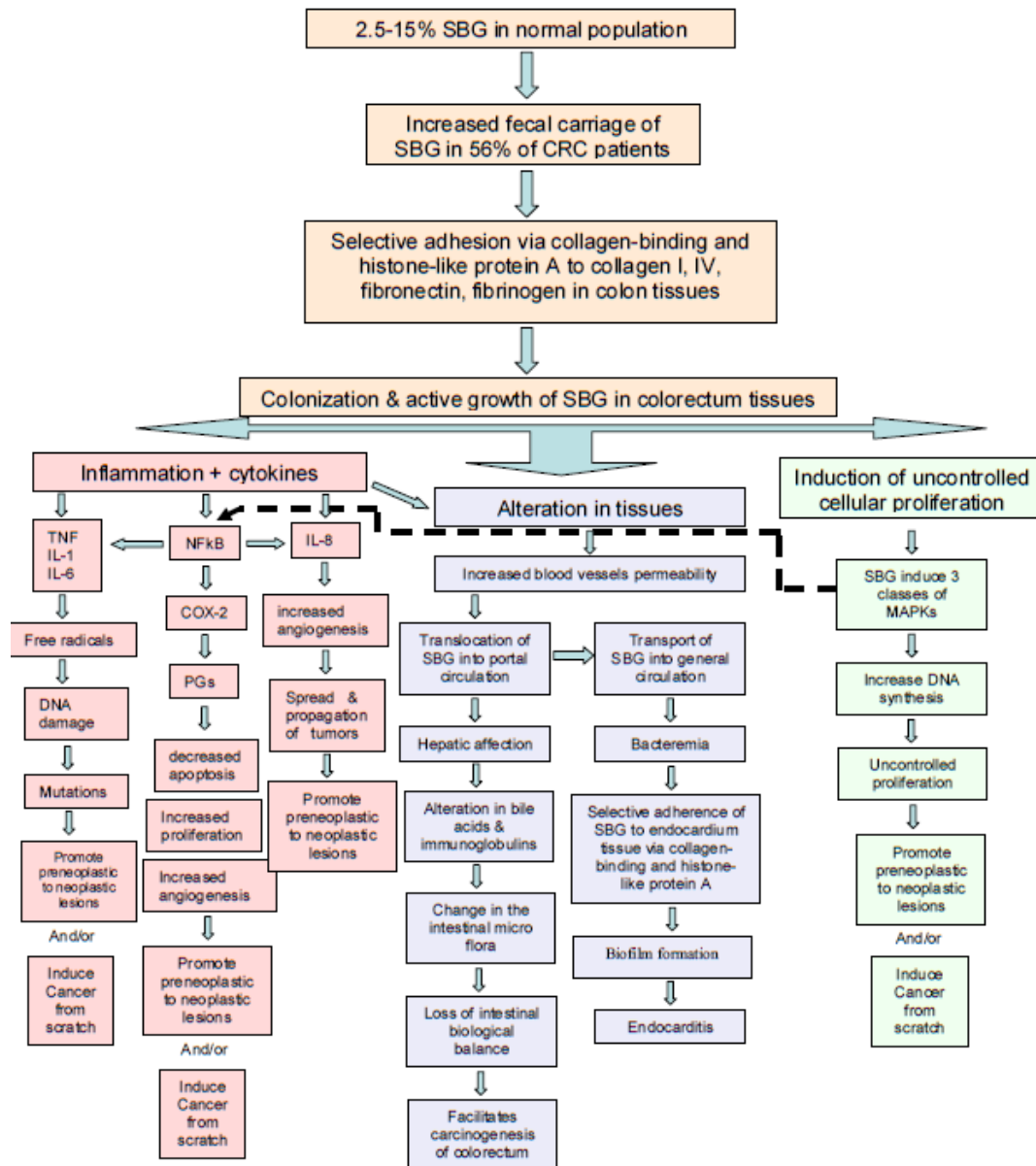
6.Taula. *Streptococcus bovis*en atxikidura ematearen ondorioz sortzen diren zitokinak eta hauen ekintzak.

Erreferentziak	Zitokinak	Ekintzak
(Abdulmir, Hafidh, & Bakar, 2011)	TNF, IL-1, IL-6	Oxido nitriko eta beste erradikal askeen produkzioa induzitzen dituzte; ondorioz, DNAn kalteak eraginez eta mutazioak sortuz.
	IL-8	Sggen antigenoek IL-8 produkzioa eragin zuten koloneko mukosan, angiogenesi tasa igoz, koloneko minbizi progresioan laguntzeko.
(Nguyen et al., 2006)	COX2 entzima	Sggen paretako antigeno batzuk <i>in vitro</i> ikertzean, COX2ren gainespresioa eragiten zutela ikusi zen. <ul style="list-style-type: none"> - COX2 entzima koloneko polipoen progresioan laguntzen zuen osagai prokartzinogeniko gisa sailkatu zuten. Izan ere, bere ondorioz prostaglandinak sortu, proliferazio zelularra eta angiogenesisia bultzatu eta apoptosia inhibitzen zen. - Inguruko zeluletan sartzen ziren aldehido batzuk sortzen zituen, bertako proteinak modifikatu, DNA kaltetu eta disfuntzio mitotikoa eragiten zutenak.
(Boleij & Tjalsma, 2013)	NFkB	Sggen hazkuntzaren ondorioz, NFkB zitokinen formazioa estimulatzen zen, eta hauek era berean, MAPKs-ena (mitogen-activated protein kinase). Ondorioz, DNA sintesiaren igoera eman zen, kontrolrik gabeko proliferazioa bultzatuz.

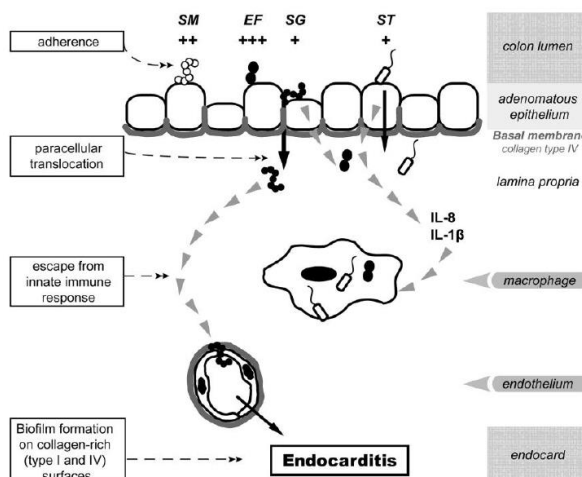
Sortutako zitokina eta hanturaren bidez, koloneko ehunean alterazioak sortu eta odol hodien iragazkortasuna igo zen. Ondorioz, Sggen translokazioa emanez sistema portalera eta zirkulazio sistemikora.

- Sistema portalaren bidez, gibela kaltetu zen. Ondorioz, gatz biliar eta immunoglobulinen produkzioan akatsak sortu, eta hesteko mikrobiotaren homeostasia apurtu zen, minbizia garatzeko mikroklima aproposa sortuz.
- Translokazioa zirkulazio sistemikora ematean, bakteremia sortu zen. Sgg endokardioko zeluletara heltzean, HIpA proteina eta pili-kolageno loturen bidez atxikitu zen; ondorioz, biofilmak sortu, eta azkenik endokarditisaren garapena bultzatuz (Abdulmir, Hafidh, & Bakar, 2011) (**2 -3 Irudiak**).

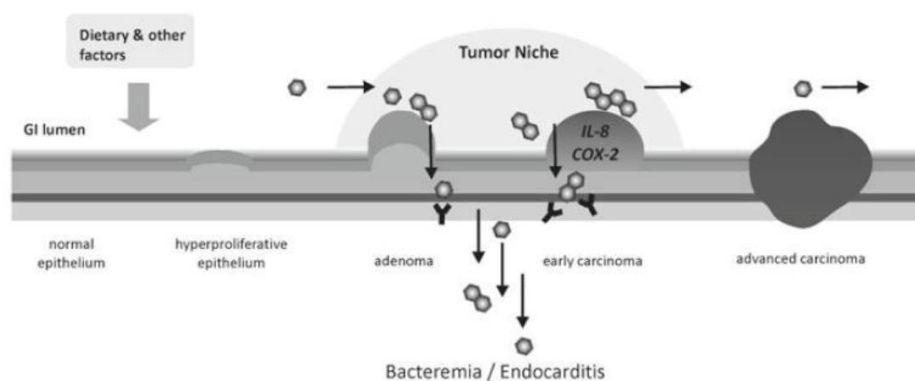
Laburbilduz, sortutako zitokina, ehunetako alterazio, inflamazio eta infekzio kronikoaren bidez, gero eta mutazio gehiago gehitzen zirela ikusi zen; ondorioz, koloneko epitelio normaletik *de novo* lesio neoplasikoak sortu, edota lesio preneoplasikoen progresioan lagunduko zuen mikroklima egokia sortuz (Abdulmir et al., 2011; Zhao et al., 2017).



1. Irudia. *S. bovis/gallolyticus*ari buruz aurkitutako eta proposatutako mekanismoak, bakteriemia, endokarditisa eta koloneko minbiziaren barreatze edo hasieran. Iturria: (Abdulmir, Hafidh, & Bakar, 2011).



2. Irudia. *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* bidezko endokarditisa eta koloneko minbiziaren arteko asoziazioa. Iturria: (Boleij et al., 2011)



3. Irudia. *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* proliferazioa nola ematen den eta, kaltetuta dagoen mukosatik bere igarotzea zirkulazio sistemikora, bakteriemia/endokarditisa garatzeko. Iturria: (Tjalsma, Boleij, Marchesi, & Dutilh, 2012).

4.3. *Streptococcus bovis*en arteko BAKTERIEMIA ETA KOLONEKO MINBIZIAREN ARTEKO ERLAZIOA.

1951ean McCoy eta Mason-ek, *Streptococcus bovis*en arteko bakteriemia/endokarditisa deskribatu zuten koloneko minbizia zuen paziente batean, lehenengo aldiz endokarditisa eta koloneko kartzinomaren arteko asoziazioa planteatuz (McCoy & Manson, 1951). Hala ere, 1974. urtera arte ez zen erlazio hori onartu (Abdulmir et al., 2011). Orduetik aurrera *Streptococcus bovis*en arteko bakteriemia eta koloneko minbizia izateko arriskua aztertzen zuten hainbat ikerketa egin ziren (7. Taula).

7. Taula. *S. bovis*engatiko bakteriemia/endokarditisa izanik, kolonoskopian koloneko lesioak aurkitzearen portzentajeak.

Erreferentziak	<i>S. bovis</i> engatiko bakteriemia/endokarditisa izanik, kolonoskopian koloneko lesioak aurkitzearen portzentajeak	Ikerketa bakoitzean aztertutako paziente kopurua (n= pertsonak, lagina)
(Abdulmir et al., 2011)	%25-80	^a
(Tsai et al., 2016)	%71,4 kolonean lesioak (n=35/49)	(107) (kolonoskopia soilik 49 pazienteetan egin zen)
(Romero-Hernández et al., 2013)	%6-67	^a
(Klein et al., 1977)	%41 (n=12/29).	(29)
(Murray & Roberts, 1978)	%16,6 (n=15/90)	(90)
(Krishnan & Eslick, 2014)	Endokarditisa izanik, kolonoskopian koloneko lesioak aurkitzearen probabilitate altua dago OR 14,54; %95 CI 5,66-37,35 (p<0.003)	^a
(Martin & Irrazabal, 2019)	%39 (n=16/41)	(41)
(Alizadeh et al., 2018)	%52-60	^a
(Gold et al., 2004)	%31 (n=14/45). 14 pertsona hauen %29ak koloneko minbizi gaiztoa aurkitu zen	(45)
(Zarkin et al., 1990)	%51 (n= 46/92)	(92)
(Corredoira et al., 2015)	Endokarditisa duten pazienteen 2/3ak, koloneko neoplasia dauka, %60ak	(506)
(Galdy & Nastasi, 2012)	%51 (n=15/38)	(38)
(Konda & Duffy, 2008)	<i>S. bovis</i> engatiko septizemia duten %27ak koloneko minbizia garatzeko arriskua dauka, eta %44ak kolonean adenomak garatzeko arriskua	^a
(Gupta, Madani, & Mukhtar, 2008)	%51ean aurkitu zen koloneko neoplasia (n=27/53)	(53)
(Hoen et al., 1994)	%56 (n=18/32)	(32)

^a Ez dute laginaren zenbakia zehazten.

Hala ere, badaude hainbat ikerketa guztiz kontrakoa ondorioztatu zutenak, hau da, ez zutenak *Streptococcus bovis* eta koloneko minbiziaren arteko erlaziorik aurkitu (Boltin et al., 2015; Norfleet et al., 1993; Potter et al., 1998).

4.3.1. *Streptococcus bovis*en azpiespezieen erlazioa koloneko minbiziarekin

Streptococcus bovis espeziea hainbat subespeziez dago osatuta, eta 11. taulan adierazita dagoen moduan, bakoitzak duen erlazioa koloneko minbiziarekin desberdina da (**8. Taula**). Gehien isolatu den azpiespezia *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (biotipo I) izan da.

8. Taula. *Streptococcus bovis*en azpiespezie desberdinek sortutako bakteriemia/endokarditisa eta kolonean lesioak aurkitzearen asoziazioa.

Erreferentziak	<i>Streptococcus bovis</i> biotipo I-gatiko bakteriemia eta kolonean lesioak aurkitzearen arteko asoziazioa (n) (<i>S. gallolyticus</i> subsp. <i>gallolyticus</i>)	<i>Streptococcus bovis</i> biotipo II-gatiko bakteriemia eta kolonean lesioak aurkitzearen arteko asoziazioa
(Romero-Hernández et al., 2013; Abdulmir et al., 2011)	-Bakteriemia-endokarditisaren arteko erlazioa %94 ^b -Bakteriemia-koloneko minbiziaren arteko erlazioa %71koa ^b	-Bakteriemia-endokarditisaren arteko asoziazioa, %18 ^b -Bakteriemia-koloneko minbiziaren artean, %17 ^b
	Europa eta USAn, koloneko minbiziarekin erlazionatutako espezie ohikoena	Hong Kong-en koloneko minbiziarekin erlazionatutako espezie ohikoena
(Velázquez, Peix, & Gómez-Alonso, 2011)	Handiagoa ^a	Erlazioa pankreas eta behazun bideko minbizekin
(Jans, Meile, Lacroix, & Stevens, 2015)	%60-67 ^b	Portzentajeak, populazio orokorraren antzekoak (%27) ^b - <i>S. infantarius</i> : pankreas eta behazun bideko minbizekin erlazionatu - <i>S. gallolyticus</i> subsp. <i>Pasteurianus</i> : pankreaseko minbiziarekin erlazionatu China eta Taiwanen

(Herrera, Min Kwon, & Ricke, 2009)	Handiagoa ^{ab}	Populazio orokorraren antzekoa ^{ab}
(Corredoira, Rabuñal, & Alonso, 2017)	(n=506) %77,6 (p<0,001)	(n=506) %16,6 (p<0,001)
(Janda, 2014)	(n=148) %80 (n=119/148) * Biotipo I-gatiko bakteremia eta minbizi ez kolonikoan identifikatutako portzentaia: %6	(n=148) %20 (n=29/148) * Biotipo II-gatiko bakteremia eta minbizi ez kolonikoan identifikatutako portzentaia: %57 (<i>S. gallolyticus subsp. Infantarius</i>)
(Boleij et al., 2011)	%43-100 ^b (OR 16,61; %95 konfiantza interbaloa, 8,85-31,16)	%8-29 ^b (OR 16,61; %95 konfiantza interbaloa, 8,85-31,16)
(Martin & Irrazabal, 2019)	Handiagoa (n= 105) %48,5 (n=51 /105)	Txikiagoa, populazio orokorraren antzekoa (n= 105) %11 (n= 12/105)
(Alizadeh et al., 2018)	Handiagoa ^{ab}	Txikiagoa ^{ab}
(Gupta, Madani, & Mukhtar, 2008)	-Bakteriemia-koloneko minbizia: %71 (n=38) -Endokarditisa-koloneko minbizia: %94 (n=19)	-Bakteriemia-koloneko minbizia: %17 (n=38) -Endokarditis-koloneko minbizia %18 (n=19)
(Ben-Chetrit, Wiener-Well, Kashat, Yinnon, & Assous, 2017)	Handiagoa ^{ab}	Txikiagoa ^{ab}

^aEz dute portzentajea zehazten.

^bEz dute laginaren zenbakia zehazten

Ikerketen arabera *S. bovis* II azpiespezieagatik infektatuta dauden pazienteetan, koloneko minbizia izateko prebalentzia, *Streptococcus bovis* I-gatik infektatuta daudenetan baino baxuagoa dela ikusi da (Corredoira, Rabuñal, & Alonso, 2017). Koloneko minbizia maizago ematen da Sgggatiko endokarditis aurrekaria dagoenean, beste lokalizazio bateko infekzioak ematen direnean baino (Boleij et al, 2011).

Bestalde, *Streptococcus bovis*engatik bakteremia positiboa eta kolonoskopia negatiboa izateak, ez du baztertzeko hurrengo urteetan koloneko minbizia garatu ezin denik. Herrera eta bere taldekideek, aurretik koloneko minbizia ez zuten eta *S. bovis*engatik septizemia izan zuten 29 pazienteetan eginiko ikerketa prospektibo batean, infekzioa izan eta 2 urte geroago birbaloratu zituzten. Kasu hauetatik, 15 pertsonetan egin zen ikerketa gastrointestinal osoa, eta hauetatik 13 kasuetan, minbizi aurreko lesioak edo minbizia aurkitu ziren (Herrera et al., 2009; Gold et al., 2004).

4.3.2. *Streptococcus bovis*en karga materia fekalean

Eginiko ikerketa gehienetan, pertsona osasuntsuen materia fekalean *Streptococcus bovis*en presentzia koloneko minbizia duten indibiduoetan baino baxuagoa zela ikusi zen (**9. Taula**).

9. Taula. *Streptococcus bovis*en kolonizazioa populazio orokorrean eta kolonean lesioak dituztenetan.

Erreferentziak	<i>S. bovis</i> en karga materia fekalean populazio orokorrean	<i>S. bovis</i> en karga materia fekalean koloneko minbizia/lesio preneoplasikoak dituzten pertsonetan
(Romero-Hernández, del Campo, & Cantón, 2013)	%2,5-16 ^b	5 aldiz handiagoa
(Konda & Duffy, 2008)	Txikiagoa (n=105), p<0.001 %10 (n=11/105)	Handiagoa (n=63), p<0.001 %56 (n=35/63)
(Abdulmir, Hafidh, & Bakar, 2011)	%2,5-16 ^b	%56 ^b
(Krishnan & Eslick, 2014)	Txikiagoa ^a (n=1.145)	Handiagoa ^a (n=1.145) (OR 2,52, %95 CI 1,14-5,58, p=0,0006)

(Gold, Bayar, & Salem, 2004)	Txikiagoa ^{ab}	Handiagoa ^{ab}
(Ellmerich et al., 2000)	Txikiagoa ^{ab}	Handiagoa ^{ab}
(Zarkin et al., 1990)	Txikiagoa (n=216) %2,3 (n=5/216)	Handiagoa (n=18) %11 (n=2/18)
(Boleij et al., 2011)	Txikiagoa (%8) ^b	5 aldiz handiagoa (%49) ^b
(Gupta, Madani, & Mukhtar, 2008)	Txikiagoa (%11) ^b	Handiagoa (%56) ^b

^aEz dute portzentajea zehazten.

^bEz dute laginaren zenbakia zehazten

Bestalde, ikerketa gutxi batzuetan ez da asoziaziorik aurkitu, eta koloneko minbizia zuten pazienteen materia fekalean *S. bovis*en presentzia, kontroletan baino baxuagoa edo interesik gabekoa izan zen (**10. Taula**).

10. Taula. Koloneko lesioak dituzten edo ez dituzten pazienteen karga fekalean *S. bovis*en presentzia.

Erreferentziak	Emaitzak
(Boltin et al., 2015)	<i>S. bovis</i> en aurkikuntza materia fekalean, ez dago erlazionatuta koloneko minbiziaren garapenarekin. Koloneko minbizia izatearen arriskua, endokarditisa eta bakteriemia duten pazienteetan handitzen da; ez ordea, bakteria materia fekalean aurkitzean.
(Potter et al., 1998)	Kontrolak (n=23): %13an (n= 3/23) <i>S. bovis</i> aurkitu zen materia fekalean Adenomak/minbizia (n=19): %11an (n=2 /19) <i>S. bovis</i> aurkitu zen materia fekalean
(Dubrow, Edberg, & Wikfors, 1991)	Kontrolak (n=84): %14an (n=12/84), <i>S. bovis</i> aurkitu zen materia fekalean. Adenomak/minbizia zituzten pazienteak (n=18): %11an (n=2/18), <i>S. bovis</i> aurkitu zen materia fekalean.

4.4. KOLONEKO ADENOMAK, LESIO PRENEOPLASIKOAK

Koloneko adenokartzinoma inbaditzaile gehienak, kripta aberranteetatik sortutako polipo adenomatotsuetatik sortzen dira, eta gero hauen eboluzioa ematen da, azkenik kartzinoma garatuz. Sekuentzia honetan hainbat faktore daude inplikaturik; batetik, protoonkogeneetan, tumore gene supresoretan eta/edo DNA gene konpontzailetan

ematen diren alterazio genetiko eta epigenetikoaren gehikuntza; eta bestetik, mikrobiotaren aldaketak. Adenoma-kartzinoma sekuentzia kontuan hartuta, Sgg eta koloneko polipoen arteko erlazioa ikertu da (Abdulmir et al., 2011; Pasquereau-Kotula et al., 2018)

- Sgg portzentaje txiki batean, lesio onbera batzuekin erlazionatuta dago: dibertikuluekin, gaixotasun inflamatorioekin, bolbuluekin, eta polipo onberekin; eta bestetik, erlazio estua aurkezten du koloneko lesio gaiztoekin (minbizia eta polipo neoplasikoekin) (Klein et al., 1979).
- Sggatik bakteriemia edo endokarditisa duten pazienteak, gaiztotasun maila handiena duten polipoekin daude erlazionatuta: adenoma bilotsuak edo tubulobilotsuak (Smaali, Bachraoui, Joulek, Selmi, & Boujnah, 2008).

Streptococcus bovis endokarditisa edo bakteriemia izanik, kolonoskopia egitean, koloneko adenoma edo kartzinoma aurkitzearen prebalentzia zein den ikertu zuten hainbat lan daude. (**11. Taula**).

11. Taula. *Streptococcus bovis* endokarditisa izanik, kolonoskopia egitean aurkitutako lesioak.

Erreferentziak	<i>S. bovis</i> endokarditisa izanik, kolonoskopia egitean aurkitutako ebidentziak:
(Gold et al., 2004)	Koloneko polipoak (14 paziente) > koloneko minbizia (4 paziente)
(Boleij et al., 2011)	Adenoma: %43 Kartzinoma: %18
(Devis, Dony, De Boelpaepe, Verhulst, & Serste, 1989)	Bakteriemia zutenen %36ak lesio proliferatiboak zituen: -Adenoma: %21 -Kartzinoma: %15
(Tsai et al., 2016)	Adenoma: %43 Kartzinoma: %18

Hoehn et al. bideraturiko ikerketan, *Streptococcus bovis* endokarditisa izanik, kolonoskopia egitean, koloneko adenoma edo kartzinoma aurkitzearen prebalentzia zein den ikertu zuten hainbat lan daude. (**11. Taula**).

Hoehn et al. bideraturiko ikerketan, *Streptococcus bovis* endokarditisa zuten eta ez zutenen pazienteetan kolonoskopia egin zen. Polipo adenomatotsuei dagokienez, endokarditisa zuten pazienteetan, proportzioa 2 aldiz handiagoa (15/32) izan zen kontrolarekin alderatuz (2/64). Bestetik, koloneko minbiziari dagokionez, endokarditisa zuten pazienteetan 3 aldiz handiagoa izan zen

minbizia izateko proportzioa (2/32), endokarditisa ez zutenekin alderatuz (2/64). Amaitzeko, adenomen aurkikuntza, minbiziarena baino handiagoa izan zen (Hoen et al., 1994). Hala ere, beste ikerketa batean ez zituzten emaitza berdinak izan, eta intzidentzia antzekoa zela ikusi zuten. Dena den, emaitzak ez ziren estatistikoki esanguratsuak izan (Burns, McCaughey, & Lauter, 1985).

4.4.1. *Streptococcus bovis*en papera koloneko lesioetan

Aurreko guztia kontuan hartuta, *Streptococcus bovis*ek koloneko mukosan duen papera ikertzeak interesa du: bere kabuz efektu pro-tumoral/ onkogenikoa sortzeko gai den, edota mukosan lesioak egon eta gero kolonizazioa egiten duen. Hori aztertzen duten hainbat ikerketa egin dira ondorengo emaitzak lortuz.

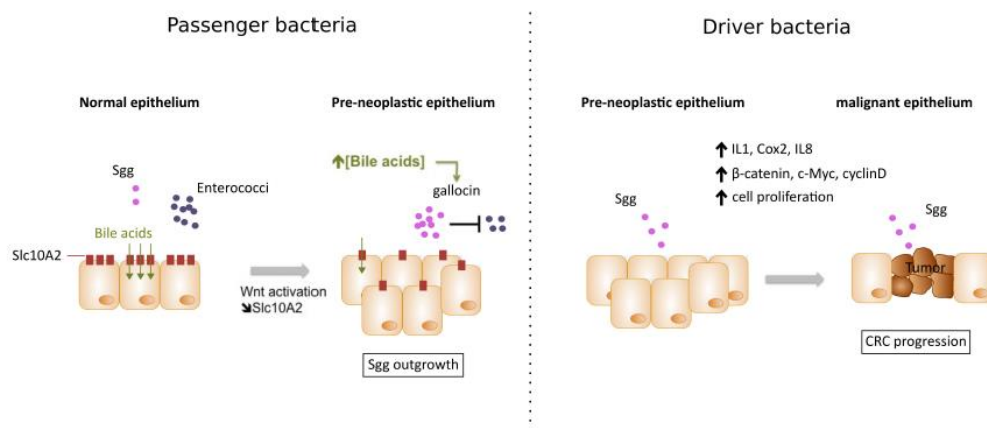
Batetik, Ellmerich et al., kolonean tumoreak indultzeko asmoz, azoximetano (AOM) izeneko kimiokartzinogenoa ziztatu zieten 18 saguei, behin/2 astetan zehar. Bi aste geroago, saguak 3 taldetan banatu zituzten: 1. taldea (AOM eta *S. bovis* bakterio osoz osatutako suspentsioa jaso zutenak), 2. taldea (AOM eta bakterioaren paretatik lortutako antigenoz txertatu zirenak) eta 3. taldea/ kontrola (AOM-z soilik tratatutakoak) 1. eta 2. taldeetako saguek, 3. taldearenak baino IL-8 maila handiagoak izan zituzten. Kripta aberranteen formazioari dagokionez, AOM-z txertatutako sagu guztiek koloneko kripta hiperplasiako eta anormalak garatu zituzten, baina 1. eta 2. taldeetan, gehiago; eta adenomei dagokionez, *S. bovis*en paretatik lortutako antigenoz txertatu ziren arratoietan (2. taldea), kasuen %50ean agertu ziren. Lorturiko emaitzak estatistikoki esanguratsuak izan ziren ($p < 0,05$) (Ellmerich et al., 2000).

Bestetik, Gold et al., 2 sagu talderekin egin zuten lan (kimiokartzinogenoa jaso eta jaso ez zutenak). *S. bovis*en paretatik ateratako antigenoen bidez tratatu zituzten 2 taldeak: kimiokartzinogenoaren esposizioa izan ez zuten taldean, ez ziren kripta koloniko hiperplasiakorik garatu; ordea, kimiokartzinogenoa jaso zuen taldean, lesio neoplasikoak garatu zituzten antigenoa jasotzean (Gold, Bayar, & Salem, 2004).

Biarc et al. eginiko ikerketan, zelulei asoziatutako *S. bovis*en 12 proteina (S300) eta bere pareta zelularreko antigenoak (PZA) isolatu eta hauen bidez, koloneko adenokartzinomako zelulak diren Caco-2 zelulak estimulatu zituzten. Batetik, S300z estimulatutako Caco zeluletan, IL-8 eta prostaglandinen (PG) jarioaren igoera eman

zen (S300z estimulatutako Caco- zelulen PG jarioa 5 aldiz handiagoa izan zen, PZAz estimulatuta zeudenak baino). IL-8 eta PG igoeraren ondorioz, mukosan inflamazioa, apoptosiaren inhibizioa eta angiogenesiaren igoera eman ziren, minbiziaren garapena ahalbidetuz. Bestetik, azoximetanoz tratatutako arratoietan, lesio preneoplasikoen gorakada eman zen *S. bovis*en 12 proteinen bidez estimulatzean (Biarc et al., 2004).

Amaitzeko, Pasquereau-Kotula et al. eginiko ikerketan, ikusi da *Sggren* TX20005 anduiak koloneko tumoreen garapena eragiten duela zelula epitelialen proliferazioa indusituz (hain zuzen koloneko minbizian agertzen diren HCT116, HT29 eta LoVo zelulena; eta ez ordea, koloneko minbizian agertzen diren SW480 eta SW1116 zelulen, edo koloneko zelula normalena). Zelula hauen proliferazioa, β -katenina maila eta bere ekintzaren ondorioz sortutako c-Myc produktuen mailaren igoerarekin erlazionatu da (Wnt/ β -katenina bidea hobeto ulertzeko, 1. eranskina ikusi (**1. Eranskina**)). Koloneko minbizi kasuen %80an Wnt/ β -katenina bidearen parte den APC gene supresorearen mutazioa dago. Ondorioz, bidearen erregulazio anormalak emango dira: c-Myc bezalako onkogeneen gainespresioagatik, zelulen proliferazioa igo, proliferazio neoplasikoa bultzatu, eta diferentziazio zelularra galtzen da. Bestetik, *Sgg* eta koloneko minbiziaren arteko asoziazioarako 2 eredu planteatzen dira: eragilea edo eramailea (**4. Irudia**) (Pasquereau-Kotula et al., 2018).



4. Irudia. *Sgg* eta koloneko minbiziaren arteko asoziazioarako 2 ereduak. Iturria: (Pasquereau-Kotula, Martins, Aymeric, & Dramsi, 2018)

(1) *Sgg* bakterio eramaile bezala: Epitelio normalean, Slc10A2 garraiatzailearen bidez, lumenean dauden gatz biliarrak zelula barnera sartzen dira. Epitelio preneoplasikoan, Wnt bidearen aktibazioaren ondorioz, gatz biliarren garraioaz arduratzen den Slc10a2 garraiatzaileen espresioaren murrizketa ematen da, eta ondorioz, gatz biliarren

absortzioa txikitzen da, bere kontzentrazioak lumenean igoz. Azido desoxikoliko eta litokromo bezalako gatz biliarren presentziaren ondorioz, Sggaren gainhazkuntza eta gallocina izeneko produktu baten sorrera ematen da, bakterio komentsalen (enterokokoak, adibidez) hazkuntzaren inhibizioa eragingo duenak. Mikrobiotan sortzen diren desoreka hauek, koloneko minbiziaren garapenean lagundu dezakete. (2)Sgg bakterio eragile gisa: Sggak epitelio preneoplasiko bat kolonizatzean, honen progresioa eragin dezake epitelio gaiztora transformatuz. Batetik, erantzun inflamatorioen indukzioaren bidez (IL-1, COX-2 eta IL-8) eta bestetik, β -katenina eta bere produktuen (c-Myc, D ziklina) ondorioz eragindako zelulen proliferazioaren igoeraren bidez.

5. EZTABAIDA

Streptococcus bovis taldea, anaerobio fakultatiboak diren koko gram positibo oportunistak dira. Batez ere, digestio sistemaren bidez sartzen dira gure organismora; gorotz, ur edo elikagaien bidez, eta pertsona osasuntsuen %2,5-16ean mikrobiotako parte dira. McCoy eta Masonek, 1951. urtean, *Streptococcus bovis*, endokarditis/bakteriemia eta koloneko minbiziaren arteko asoziazioa proposatu zuten lehenengo aldiz, baina 1974. urtera arte ez zen onartu. Hortik aurrera, azken 50 urteetan, ikerketa asko egin dira *S. bovis*en patogenizitatea eta bere papera prozesu horietan azaltzeko (Galdy et al., 2012; Abdulmir et al., 2011).

*Streptococcus bovis*engatiko bakteriemia edo endokarditisa izanik, kolonoskopian koloneko lesioak aurkitzearen inguruan eginiko ikerketak anitzak izan dira, eta orokorrean lesioen agerpenean lortutako proportzioak oso aldakorrek izan diren arren (%25etik - %80rainoko tartearekin), kasu gehienetan kolonean lesio konkomitanteak agertu dira (Tsai et al., 2016, Abdulmir et al., 2011; Romero-Hernandez et al., 2013; Alizadeha et al., 2018; Correidora et al., 2015). Bestalde, ikerketen portzentaje txiki batean, ez da erlazioirik aurkitu (Boltin et al., 2015; Norfleet et al., 1993, Potter et al., 1998). Gauza berbera gertatzen da *Streptococcus bovis*en kolonizazioa populazio orokorrean eta koloneko minbizia duten pertsonetan konparatzean. Ikerketa gehienetan koloneko minbizia zuten pertsonen materia fekalean *Streptococcus bovis*en mailak pertsona osasuntsuena baino altuagoa izan arren (Romero-Hernandez et al., 2013; Konda et al., 2008; Abdulmir et al., 2013; Krishnan et al., 2014; Boleij et al., 2011), ikerketa batzuk egon dira non interesik gabeko emaitzak lortu dituzten (Boltin et al., 2015; Dubrow et al., 1991, Potter et al., 1998). Interesgarria izango litzateke ikertzea populazio orokorreko zein pertsonen duten predisposizio gehiago *Streptococcus bovis*engatiko kolonizazioa izatera.

Streptococcus bovis erlazioa ikusita, minbiziarekin gehien erlazionatzen den azpiespezia ikertu da. *S. gallolyticus subsp. gallolyticus* (biotipo I) kolonarekin gehien erlazionatzen den bitartean, *Streptococcus bovis* biotipo II-koak pankreas eta behazun bideko minbiziekin erlazionatu dira (Corredoira, Rabuñal, & Alonso, 2017). Hau gerta daiteke Sggak dituen atxikidura mekanismoak, biotipo IIarenak baino indartsuago, egonkorrago eta eraginkorragoak direlako kolonean (Sillanpaa et al., 2008). Sgg koloneko mukosara atxikitzen da HIpA proteina eta pilien bidez. HIpA proteinak koloneko minbizian inplikaturik dauden Caco-2 eta HT-29 zeluletara elkartzen da, eta piliak koloneko kolageno (I-II-IV), fibrinogeno eta fibronektinari. Esan beharra dago, koloneko lesio tumoraletan kolageno IV-ren gainespresioa ematen dela, eta honek azal dezakeela Sggak duen kolonizazio indartsuagoa (Pasquereau-Kotula et al., 2018). Gainera, Sggren pilietan kokatutako Gallo 2179 eta 2178 proteinak kolageno I-ra atxikitzean, biofilmen sorkuntza ematen da bihotz eta kolonean, bere kolonizazioan lagunduz (Romero-Hernández et al., 2013).

Behin atxikidura ematean, Sggren paretako antigeno batzuk *in vitro* ikertzean, COX2ren gainespresioa eragiten dutela ikusi da. Gailentzekoa da koloneko minbizi kasuen %85ean, COX2ren gainadierazpena dagoela. COX2a prostaglandinen sintesiaz arduratzen da, eta hauek, Wnt/ β katenina bidea aktibatzean, proliferazio zelularra eta angiogenesisia bultzatu eta apoptosia inhibituko dute, prozesu onkologikoan garapena errazten duen mikroklima sortuz (Nguyen et al., 2006; Martin et al., 2019). Ondorioz, AINEak erabiliz, koloneko minbizia izateko arriskua jaisten dela planteatu da (Kargman et al., 1995; Biarc et al. 2004). Ikerketa batzuetan ikusi da, aspirina erabiltzean, COX inhibitzaile itzulezina, koloneko minbizia izateko arriskua %50ean jaisten dela (Wanga, Yangc, & Huyck, 2017).

Prostaglandinaz gain, IL-1, IL-6, IL-8, TNF eta NFkB bezalako zitokina inflamatorioen sintesia estimulatzen da, odol hodien iragazkortasuna igotzea eragingo dutenak. Ondorioz, Sggen translokazioa ematen da zirkulazio sistemikora, azkenik endokarditisa garatuz HIpA proteina eta pili-kolageno loturen bidez. Hala ere, esan beharra dago, koloneko minbizia duen paziente batek *S. bovis*engatik bakteriemia/endokarditisa izateko duen probabilitatea oso baxua dela, %3-6koa hain zuzen (Galdy et al., 2012; Herrera et al., 2009). Dena den, interesgarria izango litzateke

teknika molekular berrien bidez, patogenian inplikatur dauden Sggren andui (TX20005 kasu) eta atxikidura proteina gehiago ikertzea.

Koloneko adenokartzinoma inbaditzaile gehienek, kripta aberranteetatik abiatuz, adenoma-kartzinoma sekuentzia jarraitzen dute. Prozesu honetan hainbat faktore daude inplikatur: alterazio genetiko (APC gene supresorean, Wnt/ β -katenina bidean) eta epigenetikoak, eta mikrobiotaren aldaketak (Pasquereau-Kotula, Martins, Aymeric, & Dramsi, 2018).

Azken urteetako ebidentzietan mikrobiota intestinalaren eta koloneko minbiziaren garapenaren artean erlazio dinamiko konplexu bat existitzen dela adierazten da (Davis & Milner, 2009). Kanpoko faktoreek (dieta, estresa), mikrobiotaren homeostasiaren desoreka eta aldaketa sor dezakete, emaitza gisa disbiosia emanez eta mikroorganismo patogeno potentzialen hazkuntza erraztuz. Koloneko minbizia duten pertsonen mikrobiotan gailentzen diren hainbat bakterio aurkitu dira: *Bacteroidetes* eta *Firmicutes* (Sgg talde honen barnean sartzen da) filumak (Weng et al., 2019). Mikroorganismo berri hauek inflamazioa sortzen duten produktu eta metabolito toxikoak jariatzen dituzte, azkenik minbizia garatzeko ingurugiro aproposa sortuko dutenak (Abdulmir et al., 2011). Karbohidratoetan aberatsa den dieta hartzen duguenan, *S. bovis*ek hauek hartzitu eta azido laktikoa sortuko du, lumeneko pH jaitsiz (Romero-Hernández et al., 2013). Gainera, Sggak gallocina izeneko produktua sortzeko gaitasuna du bakterio komentsalen (enterokokoak, adibidez) hazkuntzaren inhibizioa eragingo duenak (Paquereau-Kotula et al., 2018). Hau kontuan hartuta lan bibliografiko honetan zehaztu gabe dauden hainbat mekanismo ikertzea interesgarria izango litzateke. Batetik, *S. bovis* gain, koloneko minbizia duten pertsonen mikrobiotako beste bakterio batzuen patogeniari buruzko informazioa eta koloneko tumoreen garapena inhibitzen dutenen (*Lactobacillus acidophilus* eta *Bifidobacterium longum*) buruzko informazio gehiago biltzea (Davis & Milner, 2009). Bestetik, dietan hartzen ditugun zein elikagaik laguntzen duten mikroorganismo hauen gainhazkuntzan. Horrela, dieta ohiturak aldatuz, minbiziaren garapenean laguntzen duen patogenoen hazkuntza jaisteko.

Aipatutako guztia kontuan hartuta, Sgg koloneko minbizia garatzeko aproposa den mikroklima sortzeko gai dela ondorioztatzen da. Baieztapen honen barnean, oso

aspektu inportantea da Sggak koloneko mukosan duen papera zehaztea: hau da kolonizazio intestinala, prozesu onkologikoaren kausa edo ondorioa den ikertzea. Beste era batera esanda, bere kabuz mukosan efektu pro-tumoral/onkogenikoa sortzeko gai den lesio neoplasikoak sortuz, edota mukosan lesio preneoplasikoak egonda, hauen garapenean laguntzen duen ikertzea. Zentzu honetan eginiko ikerketetan hainbat ondorio atera dira: AOM kimiokartzinogenoak etengabeko aldaketa morfologikoak eragiten ditu hesteko epitelio normalean, azkenik kartzinomaren indukzioa ahalbidetuz (Ellmerich et al., 2000); Sgg saguen koloneko mukosan ekintza kartzinogenikoa eragiteko gaitasuna dauka (batez ere bere paretatik ateratako antigenoak erabiliz), betiere, lesio preneoplasikoak jada ezarrita daudenean (Gold et al., 2004); Sggak kolonean sortutako hantura kronikoaren ondorioz, lesio tumoralak garatzea ahalbidetzen du, prozesua bizkortuz (Abdulmir et al., 2011); Sgg minbiziaren bakterio eragile eta eramailea izan daiteke, baina eragilea izateko, Sggak kolona kolonizatu behar du lehenik eta behin, eta hori soilik lesio pre-neoplasikoak daudenean egiten du (Pasquereau-Kotula et al., 2018); Wnt/ β -katenina bidearen erregulazio anormalek, proliferazio neoplasikoa bultzatzen dute (Mantilla, Suárez-Mellado, Duque-Jaramillo, & Navas, 2015). Laburbilduz, *S. bovis*en rola kontuan hartzea garrantzitsua izango da, mukosako kripta aberranteen lesioen progresioa (adenomara edo minbizira) ikertzerako orduan. Hala ere, oraindik ikerketa gehiago egin behar dira *S. bovis*en papera guztiz zehazteko.

Amaitzeko, *Streptococcus bovis*engatiko bakteriemia izanik, kolonean lesio konkomitanteak izatearen proportzioa %25-80koa dela jakinik, egokia litzateke kolonoskopia bat egitea paziente hauetan (Velázquez et al., 2011; Krishnan et al., 2014; Pasquereau-Kotula et al., 2018). Azken finean mugatutako eta fase goiztiar batean aurkitutako koloneko minbiziaren 5 urtetako biziraupena %90koa da; eta zenbat eta hedatuagoa izan, orduan eta baxuagoa izango da (inguruko egunetara eta gongoiletara hedatzean %40-65koa; metastasiak izanez gero %10koa) (Mager, 2006). Kontuan hartu behar da kasuen %30ean ez direla lesiorik agertzen, eta honek ez duela baztertzen lesioak garatuko ez direnik. Beraz, kolonoskopia urte batzuk geroago errepikatu beharko litzateke (Herrera et al., 2009; Gold et al., 2001; Gupta et al., 2008). Kolonoskopiaz gain, screening-a egiteko beste teknika batzuk ari dira ikerketan, Sgg azalean kokatuta dauden pilien kontrako IgGen detekzio serologikoaren detekzioan

oinarritzen direnak. Hala ere, koloneko minbizia zuten pertsonen %14an detektatu ziren soilik IgG antigorputzak, beraz, etorkizuneko ikerketek, test honen sentikortasuna igotzeko helburua izan beharko lukete (Abdulmir, 2011; Romero-Hernández, 2013; Pasquereau-Kotula, 2018). Gauzak horrela, medikuak kolonoskopia egitearen garrantziaz kontzientziatu behar dira, *Streptococcus bovis*engatiko endokarditisa duen paziente bat identifikatzean.

6. ONDORIOAK

- *Streptococcus bovis*engatiko bakteriemia edo endokarditisa duten pazienteetan, kolonean lesio konkomitanteak aurkitzearen proportzioa altua da (%25-80), kasu gehienetan aurkitzen diren lesioak adenomak izanik.
- *Streptococcus bovis*engatiko endokarditisa, koloneko minbizi isilaren adierazle gisa kontsidera daiteke, ondorioz paziente hauetan kolonoskopia eskatzea kontsideratu behar da diagnostikorako lagungarria izan daitekeelako.
- *Streptococcus bovis* taldearen barnean *S. gallolyticus subsp. gallolyticus* (biotipo I) azpiespezia koloneko adenoma edo minbiziarekin gehien erlazionatu den espezia izan da.
- Koloneko minbiziaren garapenean mikrobiotaren homeostasia, dieta eta *Streptococcus bovis*en arteko erlazioak eragina dutela frogatu da, oraindik mekanismo asko zehaztu gabe dauden arren.
- *S. bovis* prozesu onkologikoaren kausa edo ondorioa den zehazteko ez dago ebidentzia nahikorik. Hau da, bere kabuz mukosan lesio neoplasikoak sortzeko gai den, edota mukosan lesio preneoplasikoak egonda, hauen garapenean laguntzen duen.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Abdulmir, A. S., Hafidh, R., & Bakar, F. (2011). The association of *Streptococcus bovis/galloyticus* with colorectal tumors: The nature and the underlying mechanisms of its etiological role. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, *30*(11).
- Alizadeh, N., Seyyed Mousavi, M., Hajibonabi, F., Memar, M. Y., Mehramuz, B., Aziziyan, K., . . . Kafil, H. S. (2018). Microbes involving in carcinogenesis; growing state of the art. *Microbial Pathogenesis*, *125*, 1-6.
- Ben-Chetrit, E., Wiener-Well, Y., Kashat, L., Yinnon, A., & Assous, M. (2017). *Streptococcus bovis* new taxonomy: does subspecies distinction matter? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, *36*, 387-393.
- Biarc, J., Nguyen, I., Pini, A., Gosse, F., Richert, S., & Thierse, D. (2004). Carcinogenic properties of proteins with pro-inflammatory activity from *Streptococcus infantarius* (formerly *S. bovis*). *Carcinogenesis*, *25*, 1477–1483.
- Boleij, A., & Tjalsma, H. (2013). The itinerary of *Streptococcus galloyticus* infection in patients with colonic malignant disease. *Lancet Infect* , *13*, 719-724 .
- Boleij, A., Laarakkers, C., Gloerich, J., Swinkels, D., & Tjalsma, H. (2011). Surface affinity profiling to identify host-pathogeninteractions. *Infect. Immun.*, *79*, 4777-4783.
- Boleij, A., Muytjens , C., Bukhari , S., Cayet , N., Glaser , P., Hermans , P., . . . Tjalsma, H. (2011). Novel clues on the specific association of *Streptococcus galloyticus* subsp *galloyticus* with colorectal cancer. *J Infect Dis*, *203*, 1101-1109.
- Boleij, A., Van Gelder, M., Swinkels, D., & Tjalsma , H. (2011). Clinical Importance of *Streptococcus galloyticus* infection among colorectalcancer patients: systematic review and meta-analysis. *lin Infect Dis*, *53*, 870-881.
- Boltin, D., Goldberg, E., Bugaevsky, O., Kelne, E., Birkenfeld, S., Gingold-Belfer, R., . . . Dickman, R. (2015). Colonic carriage of *Streptococcus bovis* and colorectal neoplasia: a prospective 17-year longitudinal case–control study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, *27*, 1449-1453.

- Burns, C., McCaughey, R., & Lauter, C. (1985). The association of *Streptococcus bovis* fecal carriage and colon neoplasia: possible relationship with polyps and their premalignant potential. *Am J Gastroenterol*, *80*, 42-46.
- Chamkha, M., Patel, B., Traore, A., Garcia, J., & Labat, M. (2002). Isolation from a shea cake digester of a tannin-degrading *Streptococcus gallolyticus* strain that decarboxylates protocatechuic and hydroxycinnamic acids, and emendation of the species. *Int J Syst Evol Microbiol*, *52*, 939-044.
- Corredoira, J., García-País, M., Coira, A., Rabuñal, R., García-Garrote, F., Pita, J., . . . Alonso-García, M. (2015). Differences between endocarditis caused by *Streptococcus bovis* and *Enterococcus* spp. and their association with colorectal cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, *34*, 1657–1665.
- Corredoira, J., Rabuñal, R., & Alonso, M. (2017). *Streptococcus bovis*: 100 Years of an Intriguing Pathogen. *Clinical Microbiology*, *39*(1), 1-9.
- Davis, C. D., & Milner, J. (2009). Gastrointestinal microflora, food components and colon cancer prevention. *Journal of Nutritional Biochemistry*, *20*, 743–752.
- Devis, A., Dony, A., De Boelpaep, F., Verhulst, C., & Serste, J. (1989). *Streptococcus bovis* septicemia and colonic cancer. *Acta Chir Belg*, *89*, 58-60.
- Dubrow, R., Edberg, S., & Wikfors, E. (1991). Fecal carriage of *Streptococcus bovis* and colorectal adenomas. *Gastroenterology*, *101*, 721-726.
- Ellmerich, S., Scholler, M., Durant, B., Gosse, F., Galluser, M., Klein, J.P., & Raul, F. (2000). Promotion of intestinal carcinogenesis by *Streptococcus bovis*. *Carcinogenesis*, *21*, 753-756.
- Galdy, S., & Nastasi, G. (2012). *Streptococcus bovis* endocarditis and colon cancer: myth or reality? A case report and literature review. *BMJ Case Reports*, 1-2.
- Gold, J., Bayar, S., & Salem, R. (2004). Association of *Streptococcus bovis* bacteremia with colonic neoplasia and extracolonic malignancy. *Arch Surg*, *139*, 760–765.

- Gupta, A., Madani, R., & Mukhtar, H. (2008). Streptococcusbovis endocarditis, a silent sign for colonic tumour. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. *Colorectal Disease*, 12, 164–171 .
- Herrera, P., Min Kwon, Y., & Ricke, S. (2009). Ecology and pathogenicity ofgastrointestinal Streptococcus bovis. *Anaerobe*, 15, 44-54.
- Hienz , S. A., Schennings , T., Heimdahl , A., & Flock, J. I. (1998). Collagen binding of Staphylococcus aureus is a virulence factor in experimental endocarditis. *J Infectious Dis* 1998, 174, 83-88.
- Hinse , D., Vollmer , T., Rückert , C., Blom , J., Kalinowski , J., Knabbe , C., & Dreier, J. (2011). Complete genome and comparative analysis of Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus, an emerging pathogen of infective endocarditis. *BMC Genomics*, 12, 400.
- Hoen, B., Briancon, S., Delahaye, F., Terhe, V., Etienne, J., Bigard, M., & Canton, P. (1994). Tumors of the colon increase the risk of developing Streptococcus bovis endocarditis: case-control study. *Clin Infect Dis*, 19, 361-362 .
- Janda, W. M. (2014). Emerging Pathogens in the “Pyogenic Cocci” and the “Streptococcus bovis” Groups. *Clinical Microbiology*, 36(20), 157-166.
- Jans, C., Meile, L., Lacroix, C., & Stevens, M. (2015). Genomics, evolution, and molecular epidemiology of the Streptococcusbovis/Streptococcus equinus complex (SBSEC). *Infection, Genetics andEvolution*, 33, 419–436 .
- Kargman, S., O’Neill, G., Vickers, P., Evans, J., Mancini, J., & Jothy, S. (1995). Expression of prostaglandin G/H synthase-1 and-2 protein in human colon cancer. *Cancer Res*, 55, 2556-2559.
- Klein, R., Catalano, M., Edberg, S., Casey, J., & Steigbigel, N. (1979). Streptococcus bovis septicemia andcarcinoma of the colon. *Ann Intern*, 91(4), 560-569.
- Klein, R., Recco, R., Catalano, M., Edberg, S., Casey, J., & Steigbigel, N. (1977). Association of Streptococcus bovis withcarcinoma of the colon. *N Engl J Med*, 287, 800-811.

- Konda, A., & Duffy, M. (2008). Surveillance of Patients at Increased Risk of Colon Cancer: Inflammatory Bowel Disease and Other Conditions. *Gastroenterology Clinics of North America*, 37, 191–213.
- Krishnan, S., & Eslick, G. (2014). Streptococcus bovis infection and colorectal neoplasia: a meta-analysis. *The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 16(9), 672-680.
- Mager, D. (2006). Bacteria and cancer: cause, coincidence or cure? A review. *J Transl Med*, 4, 14.
- Mantilla, C., Suarez Mellado, I., Duque Jaramillo, A., & Navas, M. (2015). Mecanismos de señalización por β -catenina y su papel en la carcinogénesis. *Rev CES Med*, 29(1), 109-128.
- Martin, A., & Irrazabal, T. (2019). Microbiota and Colon Cancer: Orchestrating Neoplasia Through DNA Damage and Immune Dysregulation. *Encyclopedia of Cancer*, 2.
- McCoy, W., & Manson, J. (1951). Enterococcal endocarditis associated with carcinoma of the sigmoid; report of a case. *J Med Assoc State Ala*, 21, 162-166.
- Montalban-Arques, A., & Scharl, M. (2019). Intestinal microbiota and colorectal carcinoma: Implications for pathogenesis, diagnosis, and therapy. *EBioMedicine*, 48, 648-655.
- Montes, M., & García-Arenzana, J. (2007). Género Streptococcus: una revisión práctica para el laboratorio de microbiología. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 25(3), 14-20.
- Murray, H., & Roberts, R. (1978). Streptococcus bacteremia and underlying gastrointestinal disease. *Arch Intern Med*, 138, 1097–1102.
- Murray, P., Rosenthal, K., & Tenover, M. (2017). *Microbiología Médica: S.A. España* : Elsevier .

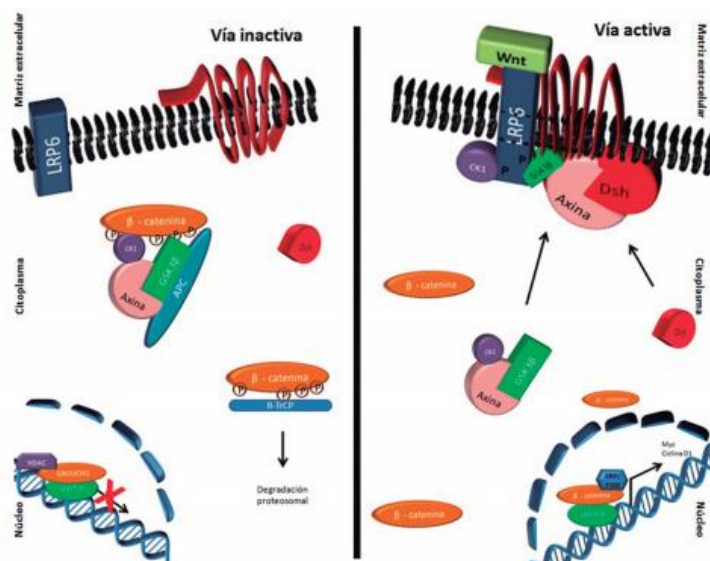
- Nguyen, I., Biarc, J., Pini, A., Gosse, F., Richert, F., Thierse, D., . . . Klein, J. (2006). Streptococcus infantarius and colonic cancer: Identification and purification of cell wall proteins putatively involved in colorectal inflammation and carcinogenesis in rats. *International Congress Series*, 257-261.
- Norfleet, R., & Mitchell, P.D. (1993). Streptococcus bovis does not selectively colonise colorectal cancer and rectal polyps. *J. Clin. Gastroenterol*, 46, 25-28.
- O'Donovan, L., & Brooker, J. (2001). Effect of hydrolysable and condensed tannins on growth, morphology and metabolism of Streptococcus gallolyticus (S. caprinus) and Streptococcus bovis. *Microbiol*, 147, 1025-1033.
- Pasquereau-Kotula, E., Martins, M., Aymeric, L., & Dramsi, S. (2018). Significance of Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus Association With Colorectal Cancer. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1-8.
- Potter, M., Cunliffe, N., Smith, M., Miles, R., Flapan, A., & Dunlop, M. (1998). A prospective controlled study of the association of Streptococcus bovis with colorectal carcinoma. *J Clin Pathol*, 51, 473-478.
- Romero-Hernández, B., del Campo, R., & Cantón, R. (2013). Streptococcus bovis, situación taxonómica, relevancia clínica y sensibilidad Antimicrobiana. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 31(1), 14-19.
- Rusniok, C., Couvé, E., Da Cunha, V., El Gana, R., Zidane, N., Bouchier, C., . . . Glaser, P. (2010). Genome sequence of Streptococcus gallolyticus: insights into its adaptation to the bovine rumen and its ability to cause endocarditis. *J Bacteriol*, 192, 2266-2276.
- Saus, E., Iraola-Guzman, S., Willis, J., Brunet-Vega, A., & Gabaldon, T. (2019). Microbiome and colorectal cancer: Roles in carcinogenesis and clinical potential. *Molecular Aspects of Medicine*, 69, 93-106.
- Shibata, Y., Tien, L., Nomoto, R., & Osawa, R. (2013). Development of a multilocus sequence typing scheme for Streptococcus gallolyticus. *Microbiology*.
- Sillanpaa, J., Nallapareddy, S., Singh, K., Ferraro, M., & Murray, B. (2008). Adherence characteristics of endocarditis-derived Streptococcus

- gallolyticusssp. gallolyticus (Streptococcus bovis biotype I) isolates to hostextracellular matrix proteins. *FEMS Microbiol Lett*, 289, 104-109.
- Smaali, I., Bachraoui, K., Joulek, A., Selmi, K., & Boujnah, M. (2008). Infectious endocarditis secondary to Streptococcus bovisrevealing adenomatous polyposis coli. *Tunis Med*, 86, 723-724 .
- Tjalsma, H., Boleij, A., Marchesi, J., & Dutilh, B. (2012). A bacterial driver–passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nature reviews Microbiology*, 10, 575-582.
- Tsai, C.-E., Chiu, C.-T., Rayner, C., Wu, K.-L., Yi-Chun, C., Ming-Luen, H., . . . Hsin-Ming, W. (2016). Associated factors in Streptococcus bovis bacteremia and colorectal cancer. *aohsiung Journal of Medical Sciences*, 32, 196-200.
- Vaska, V., & Faoagali, J. (2009). Streptococcus bovis bacteraemia: identification within organism complex and association with endocarditis and colonic malignancy. *Pathology*, 41, 183-186.
- Velázquez, E., Peix, Á., & Gómez-Alonso, A. (2011). Microorganisms and cancer: Scientific evidence and new hypotheses. *Cirugía Española*, 136-144.
- Vinderola, G., Ouwehand, A., Salminen, S., & Von Wright, A. (2019). *Lactic Acid Bacteria: Microbiologicaland Functional Aspects*.
- Vollmer, T., Hinse, D., Kleesiek, K., & Dreier, J. (2010). Interactions between endocarditis-derived Streptococcus gallolyticus subsp.gallolyticus isolates and human endothelial cells. *BMC Microbiol*, 10, 78.
- Wanga , X., Yangc, Y., & Huyck , M. (2017). Microbiome-driven carcinogenesis in colorectalcancer: Models and mechanisms. *Free Radical Biology and Medicine*, 105, 3-15.
- Weng, M.-T., Chiu, Y.-T., Wei, P.-Y., Chiang, C.-W., Fang, H.-L., & Wei, S.-C. (2019). Microbiota and gastrointestinal cancer. *Journal of the Formosan Medical Association*, 118, 32-41.

Zarkin, B., Lillemoe, K., Cameron, J., Efron, P., Magnuson, T., & Pitt, H. (1990). The triad of *Streptococcus bovis* bacteremia, colonic pathology, and liver disease. *Ann Surg*, 211, 786–791 .

Zhao, L., Zhang, X., Zuo, T., & Yu, J. (2017). The Composition of Colonic Commensal Bacteria According to Anatomical Localization in Colorectal Cancer. *Engineering*, 3, 90-97.

ERASNKINAK



1. Eranskina. Wnt/β-katenina bidea. Iturria (Mantilla, Suarez Mellado, Duque Jaramillo, & Navas, 2015)

Wnt/β-katenina bideak ehunen birsortzea, zelula amen diferentziazioa eta proliferazio zelularra bezalako prozesuak erregulatu ditu. Bidearen erregulazioan, APC, GSK-3R, β-katenina eta axinaz osatutako konplexu bat arduratzen da. Egoera normalean, konplexuak β-katenina fosforilatzen du, ondoren proteosoman degradatua izateko. Ordea, APC gene supresorean mutazioak emanez gero, bidea aktibatuko da Wnt ligandoaren bidez. Aipatutako konplexuan ez da β-kateninaren fosforilazioa emango, ondorioz, β-kateninaren mailak igoko dira zitoplasman. Hauek nukleora sartuko dira zatiketa zelularrean, garapen enbrionario eta morfogenesisian parte hartzen duten gene batzuen produktuen transkripzioa aktibatuz. Emaitza gisa, c-Myc bezalako onkogeneen espresioa igoko da, zelula proliferazioa igo eta diferentziazio zelularra galtzea eragingo dutenak.