



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: CÁNCER COLORRECTAL Y
MICROBIOTA INTESTINAL

Autor: Paula Fernández-Ávila Castro

Fecha: Febrero 2020

Tutor: José Manuel Rodríguez Peña

INDICE:

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | RESUMEN: | 2 |
| 2 | INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES: | 2 |
| 2.1 | DESARROLLO DE LA MICROBIOTA EN LA INFANCIA: | 4 |
| 2.2 | IMPORTANCIA EN LA SALUD DE LA MICROBIOTA DE LAS DISTINTAS LOCALIZACIONES ANATÓMICAS Y RELACIÓN CON CIERTAS PATOLOGÍAS: | 4 |
| 3 | OBJETIVOS: | 6 |
| 4 | METODOLOGÍA: | 6 |
| 5 | RESULTADOS Y DISCUSIÓN: | 6 |
| 5.1 | MICROBIOTA INTESTINAL FUNCIONES Y HOMEOSTASIS: | 6 |
| 5.2 | CÁNCER COLORRECTAL: | 7 |
| 5.2.1 | <i>Posibles factores en el desarrollo de cáncer colorectal:</i> | 8 |
| 5.3 | MICROBIOTA INTESTINAL Y CCR: | 11 |
| 5.4 | RELACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL DESARROLLO DE CÁNCER COLORRECTAL: | 12 |
| 6 | CONCLUSIONES Y APLICACIONES CLINICAS: | 16 |
| 7 | BIBLIOGRAFÍA | 18 |

1 RESUMEN:

El cáncer colorrectal representa un importante problema de Salud Pública a nivel mundial. Es el tercer cáncer más común en hombres y el segundo en mujeres. La incidencia de esta enfermedad continúa creciendo cada vez más, especialmente en los países más desarrollados e industrializados, estando muy vinculado a la dieta, el tabaco, la actividad física. . . Por otro lado, a pesar de ejercer funciones cruciales para el mantenimiento de la homeostasis intestinal, regulación de las funciones metabólicas y respuesta inmune, determinadas alteraciones y modificaciones de la microbiota podrían provocar esta importante patología.

Desde hace varios años, múltiples estudios han analizado esta posible relación. El presente trabajo, trata de clarificar los posibles mecanismos implicados en el desarrollo del cáncer colorrectal, incluyendo aspectos modificables del estilo de vida, aunque centrándose especialmente en la implicación de distintas bacterias de la microbiota, que son capaces de liberar toxinas, favorecer procesos inflamatorios e incluso daños a nivel del DNA.

Además, es importante destacar la importancia de la prevención primaria mediante la modificación del estilo de vida, en especial, la alimentación teniendo en cuenta el notable beneficio de la suplementación, con ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) y probióticos, lo que posiblemente disminuiría el impacto de esta enfermedad.

2 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

La microbiota podría definirse como la comunidad de microorganismos (alrededor de 90.000 millones de bacterias, arqueobacterias, microeucariotas y virus) que residen en el cuerpo humano. El microbioma sin embargo, engloba el conjunto de genes y productos génicos (ADN, ARN, proteínas, metabolitos) producidos por las comunidades microbianas residentes (1).

Antiguamente, el estudio del microbioma estaba limitado al cultivo tradicional de microorganismos en medios y condiciones apropiadas. Sin embargo, puesto que este estaba más limitado al cultivo individual, en las últimas décadas, la metagenómica ha permitido el estudio de comunidades más numerosas, mediante la secuenciación del DNA, aislado directamente de una comunidad de varios microorganismos diferentes procedentes de un ambiente determinado (2).

Gracias a las aportaciones del Proyecto del Microbioma Humano (HMP) y el análisis de multitud de muestras de ADN, se han generado grandes conjuntos de datos y catálogos de genes microbianos, que son utilizados como fuentes de información sobre la composición, las funciones y la diversidad de las comunidades microbianas, poniendo de manifiesto la existencia de una gran especificidad, en función de la localización corporal (1) (3).

El estudio del microbioma fundamentó sus raíces tras la finalización del Proyecto del Genoma Humano en el año 2003, que determinó las secuencias de aproximadamente 3.000 millones de nucleótidos, que engloban los 23.000 genes codificadores de proteínas que formaban el ADN humano. Este trabajo fue posible gracias al desarrollo de tecnologías de secuenciación masiva junto a potentes herramientas bioinformáticas, que permiten la generación y el análisis de grandes cantidades de datos de secuenciación de ADN y ARNm (4).

El proyecto del Microbioma Humano tenía por objetivo analizar la composición de las poblaciones microbianas que viven en el interior y en la superficie de los adultos sanos. Se inició en el año 2008, a partir de muestras de voluntarios sanos, de distintas localizaciones corporales, y permitió la identificación de los microorganismos mediante el análisis del ARN ribosomal

16S, específico de bacterias (4). El estudio puso de manifiesto la gran variedad existente en la composición de la microbiota de unas personas a otras, así como de las diferencias existentes entre las distintas localizaciones anatómicas (4).

La metodología utilizada para el estudio del microbioma, se ha completado con otros métodos, como los mostrados en la **Figura 1**, clasificados en función de la información que aportan y según el tamaño de muestra que vayamos a utilizar (5). Por ejemplo, para el estudio de un conjunto grande de bacterias, podríamos emplear la secuenciación del 16S RNAr, y sin embargo para estudios más focalizados en una comunidad más pequeña, emplearíamos técnicas como FISH o la qPCR (5).

Entre las técnicas empleadas para el análisis de la microbiota, encontramos también la proteómica, encargada del estudio a gran escala de las proteínas, obteniendo así una imagen dinámica de las proteínas expresadas en un momento concreto y en unas condiciones determinadas, o la metabolómica, en la cual, mediante la espectrometría de masas, se determinan los metabolitos derivados de la microbiota en estudio (6).

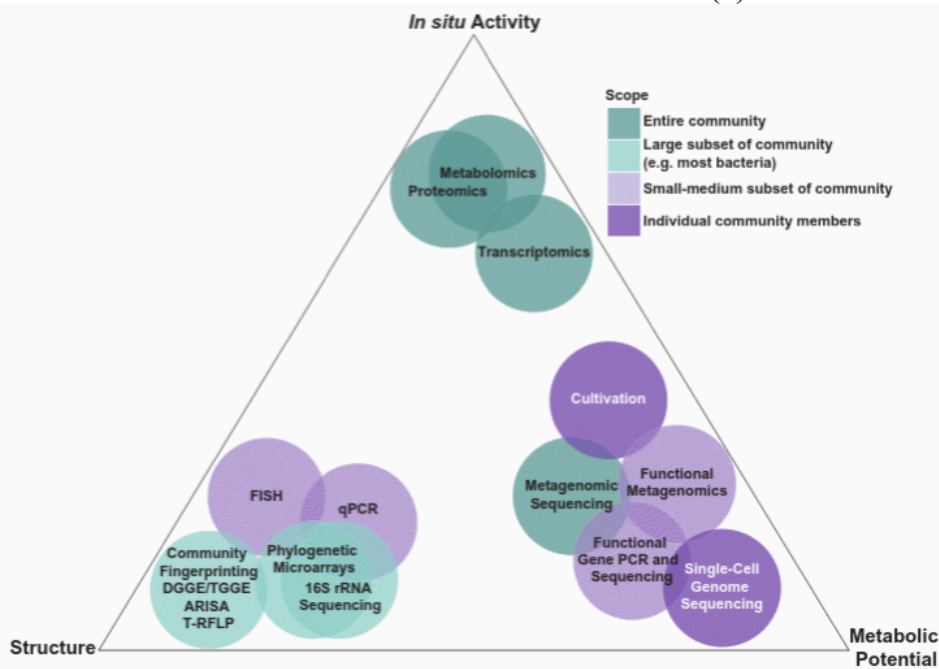


Figura 1 Métodos para la caracterización de las comunidades microbianas asociadas a los seres humanos. Imagen tomada de: *The Human Microbiota: How Microbial Communities Affect Health and Disease* (5).

La microbiota establece una relación simbiótica con el huésped y de competición con otras especies microbianas. De forma general, podríamos decir, que la relación simbiótica entre el huésped y la microbiota, está basada en que el huésped aporta un lugar que colonizar, nutrientes y protección y por otro lado, los microorganismos que constituyen la microbiota, aportan funciones metabólicas necesarias, estimulan la inmunidad innata del huésped e impiden la colonización por patógenos no deseados, en definitiva representan un beneficio para el huésped (4).

La composición de la microbiota depende de varios factores entre los que podemos destacar: la higiene personal, la alimentación, las fuentes de agua de bebida, los tratamientos farmacológicos, concretamente antibióticos, entre otros muchos. Cualquier cambio en la microbiota de las distintas localizaciones anatómicas en el ser humano, puede ser aceptable si se mantienen las funciones básicas de ésta, aunque pueden llegar a desencadenarse enfermedades si se pierden o alteran (4).

2.1 Desarrollo de la microbiota en la infancia:

Se considera que los niños son estériles hasta el nacimiento, de forma que, con el parto, se produce la primera exposición a los microorganismos colonizadores. El tipo de parto tiene un importante impacto en la microbiota del recién nacido, existiendo una clara diferenciación, entre los niños nacidos por vía vaginal, en los que se observa un predominio de microorganismos que reflejan el tracto vaginal de la madre: *Lactobacillus*, *Prevotella* o *Sneathia spp* (que se encuentran principalmente en la vagina), sin embargo los niños nacidos por cesárea, son colonizados por microorganismos que reflejan la piel de la madre (*Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium spp*) (1) (5).

Se ha descrito que la lactancia materna exclusiva da lugar a una colonización importante de bifidobacterias y *Lactobacillus*, en la semana siguiente al comienzo de la alimentación. Estos microorganismos son capaces de evitar la colonización por posibles patógenos y producir antimicrobianos al tiempo que estimulan el epitelio intestinal (3) (5). El uso de antibióticos en una fase temprana de la vida, genera también cambios importantes en las características de la microbiota, que podrían estar relacionados con ciertas enfermedades posteriores (3). Sin embargo, parece que el cambio más significativo en la microbiota intestinal se produce con la introducción de alimentos sólidos. A medida que se lleva a cabo esta transición, de leche materna a una alimentación rica en polisacáridos complejos, la microbiota comienza a remodelarse hacia una composición más madura que se asemeja cada vez más a la microbiota propia del adulto. En definitiva, la estructura social y las interacciones familiares, desempeñan un papel importante en el desarrollo del microbioma al nacer (5) pudiendo afectar al desarrollo metabólico, inmunológico e incluso cognitivo (3).

2.2 Importancia en la salud de la microbiota de las distintas localizaciones anatómicas y relación con ciertas patologías:

La dinámica de la microbiota del adulto está especialmente relacionada con la edad, a pesar de que el conocimiento es limitado, se sabe, por ejemplo, que la microbiota vaginal posmenopáusica es diferente de la del periodo reproductivo, al igual que la del estómago, en la que el desarrollo progresivo, selecciona una microbiota gástrica muy diferente a la inicial. En el intestino, la correlación de *Bacteroidetes* / *Firmicutes* se modifica también con la edad.

El reto consiste en descubrir si existe un vínculo causal entre las variaciones de la microbiota y el desarrollo de una enfermedad (3). Pero si la microbiota normal se relaciona directamente con la salud, las alteraciones de la misma podría implicar enfermedad. Las investigaciones sobre la microbiota han introducido un nuevo concepto, la enfermedad producida por un conjunto de microorganismos y no por una única especie bacteriana, extendiéndose más allá de las enfermedades infecciosas tradicionales, incluyendo trastornos inmunitarios y metabólicos (4). La alteración de la microbiota normal (disbiosis) puede producir enfermedades por la eliminación de microorganismos necesarios, o porque permite la proliferación de bacterias perjudiciales, como puede producirse, por ejemplo, tras la exposición a antibióticos, llevando a la supresión de la microbiota intestinal, permitiendo la proliferación de *Clostridium difficile* dando lugar a una colitis asociada a antibióticos (4).

- Microbioma oral:

En el caso de la microbiota oral, se estima que está constituida por alrededor de 700 filos de microorganismos diferentes. Teniendo en cuenta la especificidad de nicho existente, una de las

manifestaciones patológicas asociada y mas frecuente, es la enfermedad periodontal, siendo a su vez un factor determinante de multitud de enfermedades, como diabetes, obesidad, trastornos pulmonares, enfermedades cardiovasculares... (1)

- **Microbioma cutáneo:**

La piel consta de diversos hábitats claramente diferentes en función de la temperatura, la humedad y la distribución glandular. Varios estudios han descrito las diferencias, en cuanto a la composición, en 20 localizaciones distintas de la piel humana. Los cambios en la microbiota de la piel se asocian a empeoramiento de dermatitis atópica, la cual a su vez, presenta mayor incidencia en países desarrollados, lo que permite intuir la implicación de las modificaciones de la microbiota de la piel en el incidencia cada vez mayor de esta enfermedad (3) (4).

- **Microbioma pulmonar:**

En el caso de la microbiota del tracto respiratorio, a pesar de que no formó parte del trabajo original del HMP, se han estudiado muestras de distintas localizaciones a lo largo de las vías respiratorias y se han comparado las muestras de esputo de pacientes enfermos de tuberculosis e individuos sanos, observándose una mayor diversidad bacteriana en el grupo de enfermos de tuberculosis. Los géneros predominantes eran similares en ambos grupos, sin embargo, varios géneros sólo se observaron en los individuos enfermos, albergando especies bacterianas únicas (1).

- **Microbioma gástrico:**

A nivel de la microbiota gástrica, la presencia o ausencia de una microbiota dominada por *Helicobacter pylori* guarda una estrecha relación con ciertas enfermedades importantes. Su presencia incrementa el riesgo de ulcera gástrica y posible evolución a adenocarcinoma gástrico, mientras que su ausencia se vincula a una mayor incidencia de esofagitis por reflujo y asma de inicio infantil (3).

- **Microbioma vaginal:**

En la microbiota vaginal de mujeres sanas en edad reproductiva existe un predominio de *Lactobacillus spp.* que producen ácido láctico, para disminuir el pH vaginal, proporcionando protección frente a la colonización por patógenos perjudiciales (1). Las alteraciones de esta microbiota se asocian a la progresión de vaginosis bacteriana (4).

- **Microbioma intestinal:**

En cuanto a la microbiota del colon, su implicación en el desarrollo de cáncer colorrectal se ha sospechado desde hace tiempo. La propia microbiota del colon favorece el desarrollo de este cáncer, mediando las respuestas inmunes del huésped, siendo capaz de inducir respuestas exageradas. También parece estar relacionada con el desarrollo de trastornos hepáticos, como la hepatopatía grasa no alcohólica, esteatosis alcohólica y carcinoma hepatocelular, ya que el hígado es el primer órgano sólido expuesto a los productos metabólicos generados por la microbiota intestinal (amoníaco, fenoles y acetaldehído), al igual que se ha visto que puede estar relacionada con el desarrollo de la obesidad, debido a un predominio de miembros del filo *Bacteroidetes* y una diversidad bacteriana reducida, lo que provoca una alteración de la microbiota normal, con el predominio de microorganismos capaces de degradar de forma más eficaz los carbohidratos complejos (4). Por otra parte, estudios recientes han revelado también

potenciales correlaciones entre el microbioma intestinal y ciertos trastornos neurológicos como pueden ser, la esclerosis múltiple y el autismo, sin embargo, las asociaciones causales todavía no han sido determinadas con claridad (3).

3 OBJETIVOS:

La influencia de la microbiota y sus modificaciones a nivel de los distintos nichos corporales, cada vez se relaciona de forma más evidente con el desarrollo de multitud de patologías. En este contexto, numerosos estudios desde hace varios años han tratado de estudiar y demostrar la existencia de una relación causal entre las alteraciones de la microbiota intestinal y el desarrollo de cáncer colorrectal.

El principal objetivo de esta revisión es analizar y discutir la información acumulada al respecto, y conocer las posibles especies bacterianas implicadas, además de:

- Describir las funciones y beneficios de la microbiota intestinal y su papel a nivel de la homeostasis intestinal.
- Analizar la influencia de otros posibles factores como son la dieta, la actividad física, el alcohol, la obesidad o la enfermedad inflamatoria intestinal en el desarrollo de este cáncer.
- Determinar si la modulación de esta microbiota podría permitir la prevención o tratamiento de este tipo de cáncer, así como la influencia de la microbiota en la eficacia de determinadas terapias empleadas para el tratamiento del cáncer.

4 METODOLOGÍA:

La elaboración de este trabajo se basa en la revisión bibliográfica de diferentes artículos y publicaciones científicas indexadas en bases de datos de acreditada calidad, debidamente documentadas obtenidas de diversas fuentes principalmente digitales como NCBI-Pubmed, ISI Web, Scielo, Google Scholar y Elsevier así como otras fuentes textuales a través del catálogo Cisne de la UCM.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

5.1 Microbiota intestinal funciones y homeostasis:

La microbiota intestinal, incluye no solo bacterias, sino también hongos, virus, arqueas y protozoos. En los individuos sanos, la microbiota esta constituida principalmente por miembros de los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. La proporción de estas es muy variable a lo largo del tiempo y entre los individuos (7).

Entre las principales funciones de la microbiota encontramos las siguientes:

A) Metabolismo de los nutrientes:

La microbiota intestinal juega un papel imprescindible en el aporte de metabolitos a su hospedador. Los más importantes, los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), como el butirato, propionato y acetato, que son los principales productos sintetizados a partir de los carbohidratos no digeribles. Esta transformación, denominada fermentación, es llevada a cabo principalmente por *Bacteroidetes* a nivel intestinal, utilizando como sustrato azúcares simples procedentes de la dieta (6).

El beneficio de los SCFAs para el hospedador ha sido minuciosamente estudiado, principalmente por su participación en la homeostasis energética, ya que constituyen la fuente

principal de energía para el epitelio del colon, así como por su efecto antiinflamatorio y anticanceroso, mediante la reducción del estrés oxidativo, además de ser capaces de reforzar la función de la barrera intestinal. También, ejerce un impacto importante en el metabolismo lipídico, aumentando la actividad de la lipoprotein lipasa en el adipocito, y en el metabolismo proteico, mediante la actividad proteasa de las bacterias y su capacidad de hidrolizar proteínas en pequeños péptidos, que pueden ser metabolizados posteriormente en aminoácidos, que sirven como fuente de energía y de nitrógeno. Por último, la microbiota es capaz de sintetizar vitaminas (destacando las vitaminas K y B) (7).

B) Modulación del sistema inmunitario:

La microbiota intestinal contribuye a la maduración y modulación del sistema inmunitario local de la mucosa intestinal, y sistémico, mediante componentes de la inmunidad innata y adaptativa. El reclutamiento y la activación de todas estas células depende principalmente de señales procedentes de la microbiota, que están estrictamente reguladas (7).

C) Células inmunitarias intestinales:

Entre las células de la inmunidad innata, los macrófagos son los más abundantes, los cuales llevan a cabo la fagocitosis y la producción de IL-10, que contribuye al mantenimiento de la homeostasis intestinal. Los neutrófilos y eosinófilos, juegan también un papel importante, ya que estimulan la respuesta inmunitaria adaptativa mediante la producción de IgA. Las placas de Peyer y los folículos linfoides son los principales implicados en la respuesta inmune adaptativa. Se encuentran enriquecidos en células M, que permiten la captura de bacterias por parte de las células dendríticas, con la posterior presentación a células T nativas, dando lugar a la activación de células B y secreción de IgA (7).

Las respuestas inmunitarias varían de acuerdo a la densidad bacteriana. La modulación de la respuesta, tanto innata como adaptativa, parece estar mediada por la participación de bacterias filamentosas segmentadas en edades tempranas. El contacto de éstas con el epitelio intestinal estimula el sistema inmunitario, promueve el desarrollo de tejido linfóide, la secreción de IgA y la activación de células T proinflamatorias y reguladoras (7).

D) Protección frente a patógenos:

Numerosos estudios han puesto de manifiesto el papel protector de la microbiota intestinal frente a diversos patógenos colonizadores. Los mecanismos mediante los cuales la microbiota lleva a cabo esta protección incluyen: la competición por la adhesión a las superficies celulares y la incorporación de nutrientes, estabilización de la barrera mucosa y la producción de sustancias antimicrobianas. Algunas bacterias comensales de la microbiota, son capaces de producir toxinas que inhiben el desarrollo de bacterias patógenas. De igual forma, son capaces de inhibir la colonización de patógenos mediante la modificación del pH (7). Por último, otra de las estrategias defensivas de la microbiota intestinal, es la activación de la respuesta inmunitaria innata del hospedador por medio de los PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos) o MAMPs (patrones moleculares asociados a microorganismos), que incluyen componentes microbianos como los lipopolisacáridos, el lípido A, el flagelo, DNA o RNA bacteriano, que son reconocidos por los PRRs (receptores de reconocimiento de patrones) dando lugar a la activación de numerosas vías que mantienen la homeostasis intestinal (7).

5.2 Cáncer colorrectal:

El cáncer colorrectal es el tercer tipo de cáncer diagnosticado más común en hombres y el segundo en mujeres, siendo la tercera causa de muerte provocada por cáncer, dando lugar a 700.000 muertes al año. El desarrollo de este tipo de cáncer tiene su punto de partida en la

transformación del epitelio intestinal normal, en un epitelio hiperproliferativo, de forma que las células pierden su organización y estructura, formando adenomas que son capaces de crecer e invadir la submucosa, convirtiéndose en cancerosas. Aproximadamente el 10% de los casos son hereditarios, frente al 90% de casos, que son esporádicos (7).

Existen importantes desigualdades en función de diversos aspectos socioeconómicos. El número de casos de CCR es mucho más acusado en países como Europa, Nueva Zelanda, EEUU y Australia; y mucho menor en África y el sur de Asia. Tal y como reflejo un estudio en el año 2012, llevado a cabo por la facultad de medicina de la Universidad de Massachusetts, realizado en personas de entre los 50 y 71 años, residentes en 6 estados de EEUU (8). Asociaron un mayor riesgo a poblaciones cuya situación socioeconómica es menor, e indicando a su vez, algunos factores relacionados con este riesgo incrementado, como pueden ser la inactividad física, una vida no saludable, el tabaco, el consumo de grandes cantidades de carne roja y carne procesada, así como el alcohol (7). También se ha asociado el riesgo de cáncer colorrectal a la diabetes tipo 2, la obesidad y la enfermedad inflamatoria intestinal (9).

Junto con estos aspectos, que pueden favorecer el desarrollo de cáncer, se estudiado la influencia de la microbiota. El CCR afecta de forma más acusada al intestino grueso, debido a que este está densamente poblado, alrededor de 10^{11} unidades formadoras de colonias por gramo en comparación con 10^4 en el yeyuno y 10^7 en el extremo del íleon. Encontramos concentraciones en el colon de 10.000 veces más elevadas que en la luz ileal (10).

Entre los modelos descritos más aceptados acerca de esta posible asociación, encontramos la inducción por las toxinas bacterianas, la alteración de la barrera epitelial, la producción de componentes procancerosos y disbiosis. Todos estos mecanismos activan una respuesta inmunitaria anormal asociada a una inflamación crónica y proliferación celular, lo cual da lugar al desarrollo de CCR (7).

Estos estudios abren la posibilidad del desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, como la suplementación alimentaria con productos de fermentación como SCFAs, que poseen una actividad antiinflamatoria y anticancerosa (9), supresión directa de las toxinas bacterianas mediante el uso de inhibidores moleculares y suplementación con probióticos capaces de prevenir el daño del DNA inducido por las aminas heterocíclicas (11) (12).

5.2.1 Posibles factores en el desarrollo de cáncer colorectal:

En las últimas décadas, numerosos estudios han establecido la importancia del efecto de la dieta, así como el estilo de vida en el desarrollo de CCR. Aproximadamente entre el 50-60% de los casos en EEUU son atribuidos a factores evitables, tales como el sobrepeso y la obesidad, el tabaco, el alcohol, la inactividad física, el aumento de consumo de carne roja y procesada y la reducción de ingesta de fibra y nutrientes y alimentos saludables (como se indica en la **Figura 2**).

- Dieta:

La dieta constituye uno de los factores evitables más estudiados. La *American Cancer Society* estableció en el año 2011, que la dieta podría ser responsable del 30% de los casos de cáncer en los países desarrollados (13).

Se ha hipotetizado que el consumo de fibra podría reducir el riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal. Esta hipótesis se basa en las observaciones realizadas en una serie de voluntarios africanos, en las que se destacaron la reducción del riesgo de cáncer con una mayor ingesta de

fibra diaria (14). Esta reducción podría deberse al efecto de la fibra y los granos integrales sobre la microbiota, ya que éstos son fermentados, produciendo SCFAs que permiten regular el sistema inmune, el metabolismo, reducir la inflamación y la expresión de oncogenes (**Figura 2**) (14). Además, se han desarrollado diversas teorías, que establecen que el consumo de fibra aceleraría el tránsito intestinal, disminuyendo el contacto entre la mucosa intestinal y sustancias procancerosas (15).

A pesar de esto, los resultados obtenidos en los distintos estudios han sido dispares, posiblemente debido a que, aunque la cantidad de fibra ingerida era la misma, la composición puede ser diferente, en función de su origen (cereales, granos enteros, verduras) (15). Por lo que, la fibra podría presentar ciertos beneficios preventivos, aunque no en todos los casos.

Por otro lado, desde hace años, la mayor parte de los estudios realizados tratando de mostrar la posible asociación entre la ingesta de carne roja y el desarrollo de CCR, muestran un incremento significativo, siendo incluso más acusado en la carne procesada. La ingesta de 100g de carne roja y procesada al día podría incrementar en un 12% el riesgo de CCR. Dentro de la carne roja se incluye la carne procedente del cerdo, buey, vaca y con carne procesada nos referimos a embutidos, salchichas, carne adobada, envasada... (16)

En un principio se asoció este incremento de riesgo a la grasa de la carne de origen animal, debido a la producción de sales biliares. Los ácidos biliares primarios son producidos por el hígado para la absorción de los lípidos a nivel intestinal. Aunque la mayor parte posteriormente son reabsorbidos, un pequeño porcentaje accede al colon, donde son metabolizados por la microbiota intestinal en ácidos biliares secundarios, que son capaces de provocar daños a nivel del DNA y alterar el funcionamiento de la barrera intestinal (**Figura 2**) (16).

Sin embargo, durante los últimos años, se ha sostenido que el efecto carcinogénico podría estar mediado por nitritos y nitratos, aditivos o diversos compuestos químicos producidos durante el procesamiento o cocinado de la carne, así como distintos nutrientes enriquecidos (colina, carnitina, grupo hemo, sulfuros...) ya que muchos de estos pueden ser metabolizados por la microbiota y producir metabolitos implicados en el desarrollo de CCR (14). En concreto, la carne roja posee altas concentraciones de colina y carnitina, las cuales tras ser metabolizadas por la microbiota dan lugar a la formación de TMA (trimetilamina) y TMAO (N-óxido de trimetilamina). Los niveles elevados de TMAO a nivel del plasma, están relacionados con el aumento de riesgo de enfermedades cardiovasculares además de tener un papel potencial en el desarrollo de CCR al provocar alteraciones metabólicas (14) (**Figura 2**).

Por otro lado, el ácido sulfhídrico, es generado a nivel intestinal por las bacterias sulfuro-reductoras de sulfato y sulfito, empleados de forma rutinaria para la conservación de la carne procesada. La ingesta elevada de sulfatos y sulfuros está relacionada con un aumento de riesgo de cáncer colorrectal (14).

Como conclusión, podríamos resaltar un mayor riesgo de CCR, con la ingesta de grandes cantidades de carne roja, especialmente de carne procesada, sugiriendo un consumo más moderado o quizás evitando los métodos de preparación a altas temperaturas.

- Alcohol:

El consumo de alcohol se ha relacionado con multitud de cánceres, no solo el colorrectal, también laringe, faringe, hígado, esófago y mama. El mecanismo por el cual el consumo de alcohol ejerce un efecto carcinogénico no ha sido definido por completo, sin embargo, el efecto genotóxico del acetaldehído, la producción de especies reactivas de oxígeno y

nitrógeno, así como los cambios en la composición de la bilis y la elevación de nitrosaminas, han sido algunos de los mecanismos posiblemente asociados. Tras un estudio epidemiológico realizado en 5 países de Norte América y Europa, se concluyó que el consumo de alcohol podría constituir un riesgo importante de forma dosis dependiente, siendo mayor cuando la ingesta es igual o superior de 30g de alcohol al día (17) (18).

- Tabaco:

Al igual que el alcohol, el tabaco influye también en el desarrollo del cáncer colorrectal. Un estudio de metaanálisis, llevado a cabo por el departamento de Epidemiología y Bioestadística del Instituto Europeo de Oncología en Milán, que incluía un total de 106 estudios, en los que se trataba la asociación entre el tabaco y el CCR, confirmó esta estrecha relación, marcada principalmente por el número de paquetes o cigarrillos al año, así como por el tiempo de exposición, siendo estadísticamente significativa en los casos igual o superiores 30 años de tabaquismo (19). Por lo general, se cree que su relación con el desarrollo de cáncer se basa en la combustión y generación de radicales libres (17).

- Obesidad:

La obesidad y el sobrepeso constituyen un factor de riesgo y peor pronóstico de multitud de cánceres. A nivel colorrectal, el impacto está representado por aproximadamente el 14% de muertes en hombres y 20% en mujeres (7). Recientes estudios han tratado de establecer el vínculo a nivel molecular entre la obesidad y el cáncer colorrectal. Muchos de ellos lo han relacionado con la leptina, neurohormona producida por el tejido adiposo, cuya expresión está aumentada en personas con sobrepeso.

Tras la observación de los resultados, los investigadores concluyeron que se encontraba aumentada en los casos de CCR frente a los controles, lo que sugiere que esta hormona seguramente contribuye al desarrollo y progresión del cáncer colorrectal, favoreciendo la proliferación de la mucosa colónica (20). Además, algunos trabajos sugieren que la adiposidad central o abdominal incrementa el riesgo de CCR independientemente del índice de masa corporal (IMC) (16). Por último, cabe destacar que la obesidad produce cambios en la microbiota intestinal y en sus metabolitos, por lo que a su vez este proceso podría contribuir al desarrollo de cáncer colorrectal (**Figura 2**) (14).

- Inactividad física:

Numerosos estudios realizados sobre distintas poblaciones, pone de manifiesto que las personas con una actividad física elevada, y sobre todo durante largos periodos de tiempo, presentan una reducción en la incidencia del CCR entre el 40-50%, en comparación con aquellas cuya actividad física es baja (**Figura 2**). Se han propuesto diversas teorías tratando de explicar la reducción del riesgo asociado al ejercicio físico. Entre las más aceptadas, se encuentran: la reducción del IMC y la adiposidad central o visceral, disminución del grado de resistencia a la insulina, así como la aceleración del tránsito intestinal, reduciendo el tiempo de contacto entre la mucosa del colon y sustancias potencialmente carcinogénicas (14) (16).

- Inflamación crónica intestinal:

El principal factor de desarrollo de CCR está representado por la inflamación crónica intestinal. Los pacientes con este tipo de enfermedad, incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, poseen un riesgo mayor de desarrollo de CCR en comparación con la población general, ya que

este ambiente inflamatorio presenta multitud de similitudes con el microambiente tumoral, lo cual sugiere la implicación de los mismos mediadores, como por ejemplo la IL-6, cuyos niveles están aumentado en los pacientes con CCR en comparación con los controles, además de promover la invasividad y el crecimiento del tumor (7).

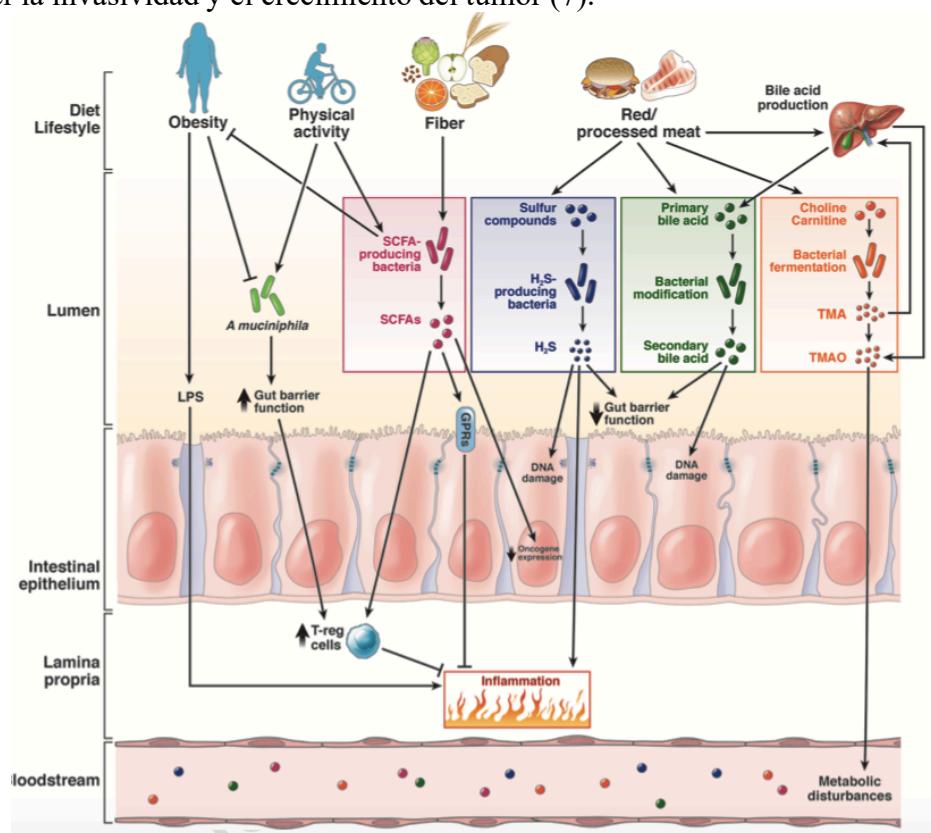


Figura 1. Vías por las cuales los factores dietéticos y ambientales afectan a la microbiota intestinal y el desarrollo de cáncer colorrectal. Imagen tomada del artículo: *Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer* (14).

5.3 Microbiota intestinal y CCR:

Numerosos estudios han mostrado la existencia de una posible relación entre las modificaciones de la microbiota intestinal y el riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal. Uno de los primeros estudios, fue realizado en el año 1995, mediante el análisis de muestras fecales, de individuos de los distintos continentes, separados en distintos grupos, en función de un mayor o menor riesgo de desarrollo de CCR.

Las técnicas empleadas en aquel momento, se reducían al cultivo estrictamente anaerobio, realizando un posterior aislamiento y pruebas bioquímicas convencionales para la identificación microbiana. En él se hizo referencia a un total de 15 especies bacterianas, cuya presencia podrían estar asociadas a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal, entre las que se encontraban dos especies de *Bacteroidetes*, cinco de *Eubacterium*, tres de *Ruminococcus*, *Streptococcus hansenii* y *Fusobacterium prausnitzii* (21).

Más recientemente, en el año 2012, mediante la utilización de técnicas de última generación, como la pirosecuenciación del gen codificante del 16S rRNA, varios estudios mostraron la existencia de una diversidad bacteriana inferior en los enfermos con respecto al grupo de controles (22). Además, mediante qPCR a tiempo real se corroboró la reducción de bacterias productoras de butirato, a nivel la microbiota de pacientes con CCR, mediante la medida del número de copias de genes de butiril-CoA transferasa, lo cual, junto con un aumento de los patógenos oportunistas, constituye un claro desequilibrio estructural de la microbiota (23).

Basados en estos estudios, diversas teorías han sido desarrolladas tratando de explicar el posible efecto de la microbiota intestinal en el desarrollo o progresión del CCR. Una de las teorías propuestas es la del modelo “conductor-pasajero”, en el que la microbiota intestinal es colonizada por una bacteria que ejerce el papel de “conductor”, ya que posee una serie de propiedades procancerosas como la generación de daños al DNA, inducción de la proliferación celular, alteración de la permeabilidad de la barrera intestinal e inducción de la inflamación crónica, permitiendo así el inicio de desarrollo de cáncer colorrectal. Estas bacterias “conductoras”, entre las que se encuentran *Enterococcus faecalis*, algunas cepas de *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Shigella* y *Salmonella*, están asociadas a estadios tempranos del CCR y no se encuentran en tejidos cancerosos en estado avanzado. Los efectos de estas bacterias “conductoras”, pueden modificar el ambiente y promover la aparición de bacterias denominadas “pasajeras”, que aprovechan esta modificación del ambiente intestinal para proliferar y ejercer su acción carcinogénica. Entre las bacterias “pasajeras” encontramos: *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus bovis/gallolyticus* (7) (24) (25) (Figura 3).

5.4 Relación de la microbiota intestinal en el desarrollo de cáncer colorrectal:

- *Enterococcus faecalis*:

Se trata de una bacteria Gram positiva, anaerobia facultativa y comensal. Numerosos estudios han tratado de revelar su posible influencia en el desarrollo del cáncer colorrectal debido a su enriquecimiento tanto en muestras fecales como en tejido canceroso de diversos pacientes, en comparación con individuos sanos (7).

Además de promover la colitis e inducir una inflamación crónica, *E. faecalis* es capaz de producir radicales superóxido (ROS) y peróxido de hidrogeno, de forma que, las observaciones realizadas *in vitro* han mostrado la capacidad de esta bacteria para producir inestabilidad cromosómica a nivel del DNA, por la acción de ROS, generando daños y favoreciendo el desarrollo del cáncer (7).

La producción de superóxido, parece a su vez involucrar a la proteína COX-2 (ciclooxigenasa de tipo 2), una enzima encargada de la producción de prostaglandinas por medio de la oxidación del ácido araquidónico. Su función principal es mediar los procesos inflamatorios. Se denomina de forma general, COX inducible, ya que se expresa rápidamente tras la exposición de la célula a citoquinas proinflamatorias (26). Tras la generación de superóxido por parte de *E. faecalis*, la expresión de esta enzima se encuentra incrementada a nivel de los macrófagos (27) (28).

Se ha visto también en diversos estudios, que *E. faecalis* es capaz de favorecer el desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal, y en consecuencia inducir displasia y adenocarcinoma a nivel colorrectal. Este hecho fue observado por Thomas Warner y su equipo, sobre ratones “germ-free” que presentaban un déficit de IL-10. Tras la colonización por un cultivo puro de *E. faecalis*, estos ratones desarrollaron la enfermedad entre las 10-15 semanas posteriores (29).

- *Bacteroides fragilis*:

Se trata de una bacteria anaerobia estricta, que representa una baja proporción de la microbiota intestinal. Existen dos subtipos: *B. fragilis* no toxigénica (NTBF) y *B. fragilis*

enterotoxigénica (ETBF) la cual ha sido frecuentemente asociada a diarreas en seres humanos.

Numerosos estudios han revelado la posible implicación de esta bacteria en el desarrollo del cáncer colorrectal, ya que se encuentra aumentada en pacientes enfermos con respecto a los individuos sanos (7). Desde hace varios años se cree que esta bacteria es capaz de modular la respuesta inmune intestinal y provocar cambios importantes a nivel de las células epiteliales, lo que favorecería la carcinogénesis a nivel colorrectal. Este hecho, fue analizado en el año 2006 por el departamento de microbiología clínica de la Universidad de Estambul, mediante un estudio realizado sobre muestras fecales de 73 pacientes y 59 individuos sanos, que ha revelado, tras la extracción del ADN total y análisis mediante PCR, la presencia del gen *bft* en el 38% de los pacientes de CCR con respecto al 12% de los individuos sanos (30).

Este gen (*bft*) codifica una enterotoxina metaloproteasa dependiente de zinc, denominada BFT o “fragilysina” que posee un efecto proteolítico, responsable de la degradación de las uniones proteicas, y que a su vez es capaz de alterar la barrera del epitelio intestinal, modificando la permeabilidad y provocando daño a nivel de los coloncitos favoreciendo la inflamación (31). Multitud de estudios realizados en los años posteriores, han revelado de forma cada vez más evidente, la implicación de esta bacteria en el CCR, ya que se ha visto que además es capaz de inducir de forma directa una mayor proliferación celular y daños a nivel del DNA (32).

Debido a estos aspectos, *B. fragilis*, se considera una bacteria “conductora”, que aparece generalmente en los estadios iniciales del CCR, modificando el ambiente característico intestinal favoreciendo el desarrollo del cáncer.

- *Fusobacterium nucleatum*:

F. nucleatum es una bacteria Gram negativa, anaerobia estricta, comensal de la cavidad oral, asociada principalmente a enfermedades periodontales, aunque recientemente ha sido también asociada al cáncer colorrectal ya que se ha observado un incremento de ésta en la mucosa intestinal de enfermos de CCR (7).

Estas afirmaciones a su vez se sustentan sobre las observaciones de diversos estudios, los cuales muestran que la infección por *F. nucleatum* provoca cambios a nivel intestinal, modificando el ambiente, lo que lleva a la activación de la respuesta inmunitaria, aumentando los niveles de mediadores proinflamatorios en el suero de los ratones infectados con respecto a los no infectados. Provoca diarreas, esplenomegalia e inflamación intestinal. Además *F. nucleatum* es capaz de inducir la expresión de un “oncomiR” el cual posee propiedades oncogénicas (32).

Otro mecanismo patogénico de esta bacteria consiste en la invasión de las células epiteliales por medio del factor de virulencia FadA, provocando un aumento en la transcripción de factores como TCF, NF- κ B, β -catenina, cyclin D1. Esto conduce al aumento de la proliferación de las células cancerosas a nivel del colon, aumentando así el tamaño del tumor y liberando citoquinas proinflamatorias (7) (33).

- *Streptococcus bovis/galloyticus*:

S. bovis se consideraba un agente patógeno frecuentemente implicado en bacteriemia y endocarditis. Sin embargo, su posible implicación en el desarrollo de CCR fue observada por primera vez en el año 1951 (7). Desde entonces múltiples estudios han confirmado la relación existente entre *S. bovis* biotipo I (*galloyticus*) y el CCR. Se buscaba establecer una clasificación molecular uniforme y para ello se realizó un metaanálisis que mostro que los pacientes infectados por el biotipo I de *S. bovis* (*galloyticus*) tenían un riesgo elevado de parecer CCR en comparación con los pacientes infectados con el biotipo II de *S. bovis* (34).

La mayor parte de estudios posteriores, destacaron la importante prevalencia de esta bacteria en los enfermos de CCR con respecto a los controles analizados. Además, mediante diversas observaciones *in vitro*, se observó que la infección por *S. bovis* producía modificaciones celulares y moleculares, como el aumento de la expresión de mediadores proinflamatorios Il-8 o COX-2, además del incremento de la liberación de PGE2, prostaglandina producida por la mayor parte de células y la más implicada en la inflamación (35).

Todas estas observaciones, además de otros estudios llevados a cabo a nivel de nuestras fecales y tejido tumoral, confirmaron la presencia significativa de mediadores proinflamatorios, por lo que la contribución de esta bacteria al desarrollo del cáncer estaría mediada, en gran parte, por la inflamación.

- *Clostridium septicum*:

Se trata de un bacilo, Gram positivo, anaerobio aerotolerante, que no se encuentra de forma habitual en la microbiota intestinal de los humanos. Diversos estudios han analizado su posible relación con el cáncer colorrectal, la mayoría de ellos lo atribuyen a una bacteriemia asociada a una elevada mortalidad, pero en casos raros (1%); otros afirman que la germinación de las esporas de *C. septicum* podría verse favorecida por el ambiente característico del tumor: pH ácido y baja concentración de oxígeno (7).

Sin embargo, el mecanismo exacto por el cual esta bacteria podría contribuir al desarrollo del cáncer no está claramente descrito. Estudios más recientes han descrito una toxina extracelular formadora de poros, producida por esta bacteria (α -toxina), la cual posee características oncogénicas, provocando la muerte celular programada de aquellas células infectadas, además induce la activación de la vía MAPK (ERK, p38 y JNK) por medio de la ruta Ras-c-Raf, dando lugar a un aumento de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , lo cual podría favorecer el desarrollo del cáncer (36).

- *Helicobacter pylori*:

Bacilo Gram negativo, que coloniza el epitelio gástrico de aproximadamente el 50 % de la población. Puede producir inflamación crónica, lo que supone un riesgo de úlcera gástrica, y consiguiente adenocarcinoma gástrico. De forma adicional, existen evidencias que asocian esta bacteria a múltiples enfermedades extragástricas, dentro de las cuales encontramos el cáncer de colon. La asociación entre la presencia de esta bacteria y el cáncer colorrectal resulta algo controvertida, ya que encontramos estudios que apoyan una estrecha unión frente a otros que se oponen (7).

Con el objetivo de clarificar esta relación, se han realizado multitud de estudios de metaanálisis, en los que se ha observado una asociación estadísticamente significativa. Por ejemplo, en 2017 se realizó un estudio sobre un grupo de población coreana, ya que en este país la incidencia del cáncer colorrectal es cada vez más alta y la prevalencia de *H. pylori* es también elevada. El método utilizado consistió en la realización de una colonoscopia y endoscopia digestiva alta, sobre 4466 sujetos, entre los cuales, 1245 presentaban adenomas colorrectales y 3221 no. Sobre ambos grupos, se comparó la tasa de infección por *H. pylori*, observándose una tasa de infección positiva mas elevada entre los enfermos (55% frente a 48,5%, $p < 0.001$) (37).

Puesto que estos resultados no reflejaban una evidente participación de *H. pylori* en el desarrollo del CCR, varios investigadores trataron de clarificar los posibles mecanismos favorecedores del desarrollo de CCR. El mecanismo más aceptado es el que relaciona *H. pylori* con un aumento de producción de gastrina, hormona implicada en la secreción del ácido gástrico. Esta hormona cuando se encuentra elevada promueve directamente la proliferación celular de la mucosa del colon, provocando un incremento del espesor, dando lugar a hiperplasia y mayor riesgo de CCR. Además de esto, se ha relacionado la gastrina con niveles elevados de mediadores inflamatorios como COX-2 e IL-8 que podrían favorecer el desarrollo de cáncer colorrectal (7) (38).

Por otro lado, se ha planteado la posibilidad de que esta bacteria ejerza algún tipo de efecto directamente a nivel del colon. Los lipopolisacáridos (LPS) de la membrana externa de *H. pylori*, podrían interferir en los sistemas de reparación de DNA a nivel de las células del colon, provocando alteraciones neoplásicas (38).

Finalmente, algunos autores han planteado que *H. pylori* es capaz de producir una alteración de la barrera gástrica, lo que podría dar lugar a alteraciones en la microbiota intestinal, facilitando la colonización y crecimiento de bacterias potencialmente asociadas a este cáncer como: *B. fragilis* y *E. faecalis* (7).

En conclusión, aunque no se puede decir que exista una relación causal directa, el aumento de la producción de gastrina, sobreexpresión de COX-2 y la acción directa de los LPS de la pared de *H. pylori*, podrían promover el desarrollo de pólipos y evolución a CCR en aquellas personas infectadas por *H. pylori* (38)

- *Escherichia coli*:

Se trata de una bacteria Gram negativa comensal, que coloniza la mucosa intestinal poco después del nacimiento, estableciendo con el hospedador una relación simbiótica. Sin embargo, algunas cepas patógenas de esta bacteria han adquirido la capacidad de liberar toxinas e inducir la inflamación crónica. Numerosos estudios han revelado una estrecha relación entre *E. coli* adherida a la mucosa intestinal y el CCR, en ellos, se señaló la participación de cepas patógenas de *E. coli* en el desarrollo de enfermedad de Crohn y enfermedad inflamatoria intestinal, pudiendo desembocar en el carcinoma colorrectal (7).

Además, de forma mas reciente se ha revelado la presencia de cepas de *E. coli* capaces de producir toxinas, denominadas ciclodulinas (CMs): CDT, CNF, CIF y colibactina. Estas ciclodulinas inducen daños en el DNA y alteran el ciclo celular, modificando así la proliferación, diferenciación y apoptosis de las células eucariotas. La colibactina en concreto, ha sido estudiada con detalle por su implicación directa en el desarrollo de CCR. Esta toxina es codificada por los genes *pks* y es capaz de provocar la rotura de la doble cadena de ADN, la detención del ciclo celular y finalmente la muerte celular (7) (39) (40). El aislamiento de la colibactina es difícil y su mecanismo de acción poco definido. Pero recientemente un estudio ha

mostrado de forma concluyente la capacidad alquilante de ADN de esta toxina contribuyendo por tanto al desarrollo de CCR (7).

Por otro lado, varios estudios han mostrado la existencia de una cepa de *E. coli*, denominada 11G5, capaz de persistir en el intestino generando daños epiteliales, inflamación y proliferación celular. A su vez se ha visto que estas cepas, productoras de esta toxina, se encuentran de forma más prevalente en pacientes en estadios avanzados del cáncer (III y IV) con respecto a pacientes en estadios más iniciales (I y II), pudiendo ser, por tanto, la presencia de esta toxina, un marcador crucial para el pronóstico del paciente (39).

6 CONCLUSIONES Y APLICACIONES CLINICAS:

El cáncer colorrectal es una enfermedad multifactorial, a la cual contribuyen tanto factores genéticos como ambientales, el estilo de vida y estado de la microbiota intestinal. Habitualmente para el tratamiento se utiliza cirugía, radioterapia y quimioterapia, lo que supone una alta toxicidad para el paciente (7).

Desde que se conoce el papel de la microbiota en el desarrollo de este cáncer, nuevas estrategias terapéuticas y preventivas están enfocadas a la modulación de la misma. Encontramos entre ellas, la suplementación de ácidos grasos de cadena corta, lo que supondría un efecto beneficioso sobre las funciones de la barrera epitelial y la respuesta inmune de la mucosa intestinal, además de por sus propiedades antiinflamatorias y anticancerosas.

Otra de las estrategias podría estar dirigida contra las bacterias productoras de ROS, ya que se ha visto la importante relación entre la inflamación y la carcinogénesis (7).

A su vez, la modulación de la microbiota intestinal podría llevarse a cabo mediante el uso de probióticos. Un probiótico, se define como un suplemento alimentario microbiano vivo que resulta beneficioso para la salud. La mayoría de probióticos pertenecen a dos géneros de bacterias productoras de ácido láctico (BAL), *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, aunque también se han utilizado *Enterococcus* y *Sacharomyces* (41).

El mecanismo exacto por el que los probióticos ejercen un papel clave en la prevención del CCR, no está clarificado de forma exacta, sin embargo se cree que su efecto protector se fundamenta en: la modulación de la microbiota intestinal compitiendo con la microbiota patógena, inactivación de compuestos cancerosos, potenciación de la respuesta inmune, fermentación de alimentos no digeribles, regulación del ciclo celular y efectos antiproliferativos (41).

Múltiples estudios se han centrado en evaluar la antigenotoxicidad de los probióticos *in vitro*. En ellos, se ha observado que las bacterias productoras de ácido láctico (BAL), son capaces de prevenir el daño y las mutaciones a nivel del DNA en cultivos celulares y en animales. En un principio, el efecto dependió de la especie, sin embargo, Pool-Zobel y su equipo de investigadores (42), analizaron la capacidad de distintas BAL para inhibir una lesión a nivel del DNA en la mucosa del colon en ratas tratadas con un agente canceroso. Todas las cepas fueron capaces de prevenir la lesión del DNA cuando se les administró 8 h antes del carcinógeno. En este mismo ensayo, se observó un aspecto importante: el tratamiento por calor aplicado a determinadas especies de BAL provocó la pérdida del potencial antigenotóxico de *L. acidophilus*, lo que indica la importancia de la administración de células vivas, buscando un efecto preventivo (42).

Junto con esta estrategia preventiva, en 2016, Cougnoux y colaboradores (42), identificaron dos componentes capaces de unirse a la zona activa de la enzima ClbP, implicada en la síntesis de la colibactina, y que por tanto, suprimen la actividad genotóxica de la enzima generada por *E. coli*, *in vitro* e *in vivo*, dando lugar a un grado de supresión de daño a nivel del DNA del 98,2% en el caso del compuesto más eficiente (43).

Por otra parte, la composición de la microbiota se ha visto que puede ejercer una influencia importante en la respuesta a la inmunoterapia y quimioterapia. La generación de una respuesta mediada por células T y la posterior infiltración de estas a nivel de tumores sólidos, constituye una nueva terapéutica del CCR. Sin embargo, se ha visto que muchos pacientes no obtienen ningún beneficio. Para averiguar lo que estaba sucediendo, se estudió el crecimiento del cáncer en dos poblaciones de ratones que poseían microorganismos comensales diferentes, el resultado fue una menor acumulación de células T CD8+ a nivel de los tumores de los ratones que presentaban déficit de determinadas bacterias a nivel de la microbiota intestinal.

Estas diferencias se eliminaron tras el “trasplante de heces”, que consiste en la transferencia de la microbiota de una persona sana (generalmente un familiar, para que tenga bacterias intestinales similares) con el objetivo de repoblar el intestino del paciente. La posterior secuenciación del 16S ARNr permitió la identificación de *Bifidobacterium*, asociándose positivamente con la respuesta antitumoral mediada por células T, de forma que la administración de esta bacteria mejora significativamente el control del crecimiento tumoral, además de una mayor acumulación de células T CD8+ (12).

Otra inmunoterapia empleada para el tratamiento del cáncer, que ha sido estudiada por la posibilidad de estar afectada su eficacia debido a las variaciones en la composición de la microbiota, son los anticuerpos dirigidos contra CTLA-4. El efecto antitumoral de estos anticuerpos podría estar afectado por determinadas especies de *Bacteroides*. En pacientes o ratones en los que se observó la presencia de *B. thetaiotaomicron* o *B. fragilis*, la respuesta de las células T específicas fue eficaz y se observó un bloqueo eficaz de CTLA-4 y sin embargo los ratones libres de microorganismos o tratados con antibióticos no respondieron a este bloqueo. Este estudio por tanto revela el papel clave que ejercen los bacteroidales en la inmunoterapia basada en el bloqueo de CTLA-4 (44).

En conclusión, la composición de la microbiota, ejerce un papel fundamental en el mantenimiento de la pared intestinal, metabolización de nutrientes y sistema inmunitario. Sin embargo, cada vez se publican más estudios que ponen de manifiesto el efecto de la presencia de determinados miembros de la microbiota intestinal asociados a numerosas enfermedades y en especial al cáncer colorrectal (**Figura 3**), por ello es importante dar a conocer la posibilidad de prevenir este cáncer mediante la modificación de la dieta y el estilo de vida, por su impacto directo sobre la composición de la microbiota, además de los beneficios observados mediante la suplementación alimentaria con probióticos y ácidos grasos de cadena corta. La prevención primaria efectiva disminuiría notablemente el impacto de este cáncer tan común y mortal.

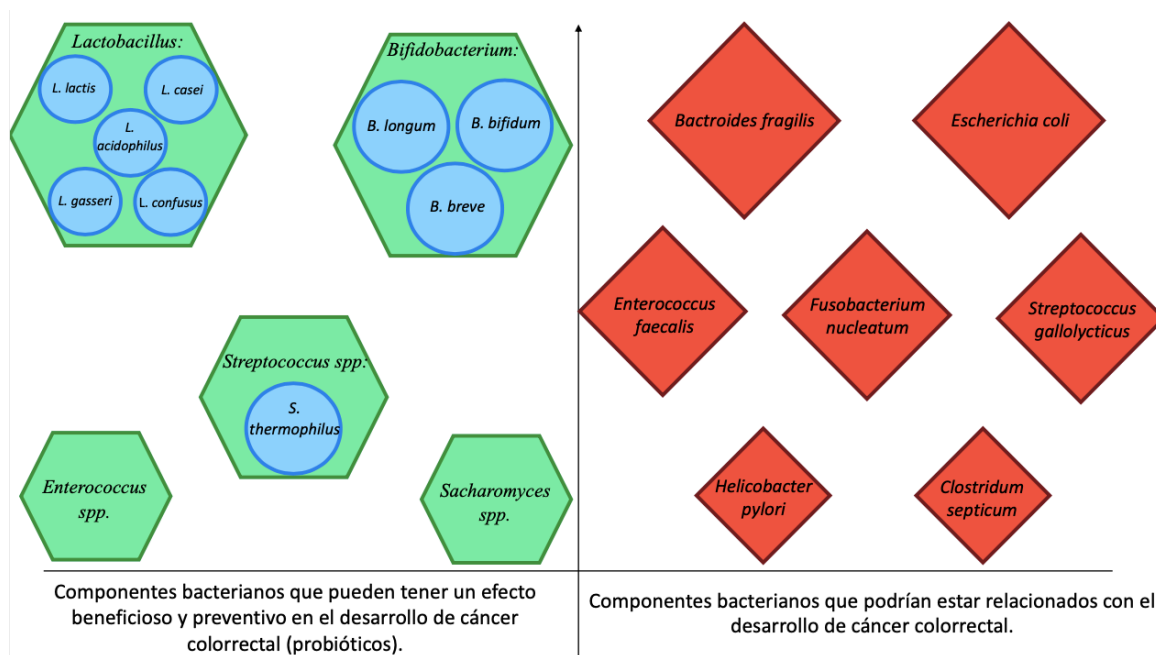


Figura 3. Distintos componentes bacterianos separados en función de si relación beneficiosa o perjudicial con el CCR. En el panel izquierdo se muestran los principales microorganismos que pueden tener un efecto beneficioso y preventivo en el desarrollo de CCR (probióticos). En el panel derecho, se indican según su grado de implicación (tamaño de los rombos), las bacterias que pueden favorecer el CCR.

7 BIBLIOGRAFÍA

- Bennett, J. E.; Dolin, R.; Blaser, M. J. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8th ed.; 2015.
- Jameson, J. L.; Fauci, A.; Kasper, D.; Hauser, S.; Longo, D.; Joseph, L. Harrison. Principios de Medicina Interna. 20th ed.; 1950.
- Goldman, L.; Schafer, A. I. Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. 25th ed.; 2016.
- Murray, P. R.; Rosenthal, K. S.; Pfaller, M. A. Microbiología Médica. 8th ed.; 2017.
- Fredricks D. N. The Human Microbiota: How Microbial Communities Affect Health and Disease. 1st ed.; 2013.
- Kliegman, R. M.; Stanton, B. F.; St. Geme, J.; Schor, N. F. Nelson. Tratado de Pediatría. 20th ed.; 2016.
- Lucas C.; Barnich N.; Thi Thu Nguyen, H. Microbiota, Inflammation and Colorectal cancer. International Journal of Molecular Sciences. 2017; 18(1310).
- Doubeni, C. A.; Laiyemo, A. O.; Major, J. M.; Schootman, M.; Lian, M.; Park, Y.; Graubard, B.I.; Hollenbeck, A. R.; Sinha, R. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: An analysis of over one-half million adults in the NIH-AARP Diet and Health Study. Cancer. 2013; 118(3636-3644).
- Van der Beek, C. M.; Dejong, C. H. C.; Troost, F. J.; Masclee, A. A. M.; Lenaerts, K. Role of short-chain fatty acids in colonic inflammation, carcinogenesis, and mucosal protection and healing. Nutr Rev. 2017; 75(286-305).
- Guarner, F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. Nutrición Hospitalaria. 2007; 22(2-7).
- Qamar, T. R.; Syed, F.; Nasir, M.; Rehman, H.; Zahid, M. N.; Liu, R. H.; Iqbal, S. Novel combination of prebiotics Galacto-Oligosaccharides and Inulin-Inhibited Aberrant Crypt

- Foci Formation and Biomarkers of Colon Cancer in Wistar Rats. *Nutrients*. 2016; 8(465-471).
12. Sivan, A.; Corrales, L.; Hubert, N.; Williams, J. B.; Aquino-Michaels, K.; Earley, Z. M.; Benyamin, F. W.; Lei, Y. M.; Jabri, B.; Alegre, M. L. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. 2015; 350(1084-1089).
 13. Kich, D. M. Probioticos: eficacia de la nutrición en el tratamiento y la prevención del cáncer. *Nutrición Hospitalaria*. 2016; 33(1430-1437).
 14. Song, M.; Chan, A. T.; Sun, J. Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2019; 158(322-340).
 15. Rodrigo, L.; Riestra, S. Dieta y cáncer de colon. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2007; 99(4-9).
 16. Franco, A.; Sikalidis, A. K.; Solís Herruzo, J. A. Cáncer de colon: influencia de la dieta y el estilo de vida. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2005; 97(432-448).
 17. Boffetta, P. M. H. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*. 2009; 2(149-156).
 18. Cho, E.; Smith-Wamer, S. A.; Ritz, J.; Van den Brandt, P. A.; Colditz, G. A.; Folsom, A. R.; Freudenheim, J.L.; Giovannucci, E.; Goldbohm, R.A.; Graham, S. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. 2004; 140(603-613).
 19. Botteri, E.; Iodice, S.; Bagnardi, V.; Raimondi, S.; Lowenfels, A. B.; Maisonneuve, P. Smoking and Colorectal Cancer: A- Meta-analysis. *JAMA*. 2008; 23(2765-2778).
 20. Koda, M.; Sulkowska, M.; Kanczuga-Koda, L.; Surmacz, E.; Sulkowski, S. Overexpression of the obesity hormone leptin in human colorectal cancer. *J Clin Pathol*. 2007; 60(902-906).
 21. Moore, W. E.; Moore, L. H. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer. *Applied and Environmental Microbiology*. 1995; 61(3202-3207).
 22. Chen, W.; Liu, F.; Ling, Z.; Tong, X.; Xiang, C. Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *Plos One*. 2012; 10(1371).
 23. Wang, T.; Cai, G. Y. Q.; Fei, N.; Zhang, M.; Pang, X. Jia, W.; Cai, S.; Zhao, L. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J*. 2012; 6(320-329).
 24. Tjalsma, H.; Boleij, A.; Marchesi, J. R.; Dutilh, B. E. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nature Reviews Microbiology*. 2012; 10(575-582).
 25. Geng, J.; Song, Q.; Tang, X.; Liang, X.; Fan, H.; Peng, H.; Guo, Q.; Zhang, Z. Co-occurrence of driver and passenger bacteria in human colorectal cancer. *Gut. Pathog*. 2014; 6(26-34).
 26. García Mejide, J. A.; Gómez-Reino Carnota, J. J. Fisiopatología de la ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2. *Revista Española de Reumatología*. 2000; 27(33-35).
 27. Wang, X.; Huycke, M. M. Extracellular superoxide production by *Enterococcus faecalis* promotes chromosomal instability in mammalian cells. *Gastroenterology*. 2007; 132(551-561).
 28. Huyckey, M. M.; Abrams, V.; Moore, D. R. *Enterococcus faecalis* produces extracellular superoxide and hydrogen peroxide that damages colonic epithelial cell DNA. *Carcinogenesis*. 2002; 3(529-536).
 29. Warner, T.; Balish, E. *Enterococcus faecalis* Induces Inflammatory Bowel Disease in Interleukin-10 Knockout Mice. *The American Journal of Pathology*. 2002; 160(2253-3357).

30. Toprak, U. N.; Yagci, A.; Gullouglu, B. M.; Akin, M. L.; Demirkalem, P.; Celenk, T. Soyletir, G. A possible role of *Bacteroides fragilis* enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer. 2006; 12(782-786).
31. Reigler, M.; Lotz, M.; Sears, C.; Pothoulakis, C.; Castagliuolo, I.; Wang, C. C.; Sedivy, R.; Sogukoglu, T.; Cosentini, E.; Bischof, G.; Feil, W.; Teleky, B.; Hamilton, G.; LaMont, J. T.; Wenzel, E. *Bacteroides fragilis* toxin 2 damages human colonic mucosa in vitro. Gut. 1999; 4(504-510).
32. Mandal, P. Molecular mechanistic pathway of colorectal carcinogenesis associated with intestinal microbiota. Clinical Microbiology. 2018; 49(63-70).
33. Rubinstein, M. R.; Wang, X.; Liu, W.; Hao, Y.; Cai, G.; Han, Y. W. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/b-catenin signaling via its FadA adhesin. Cell Host Microbe. 2013; 14(195-206).
34. Boleij, A.; Van Gelder, M. M.; Swinkels, D. M.; Tjalsma, H. Clinical Importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. Clinical Infectious Diseases. 2011; 53(870-878).
35. Biarc, J.; Nguyen, I. S.; Pini, A.; Gossé, F.; Richert, S.; Thiersé, D.; Van Dorsselaer, A.; Leize-Wagner, E. Carcinogenic properties of proteins with pro-inflammatory activity from *Streptococcus infantarius* (formerly *S.bovis*). Cancerogenesis. 2004; 25(1477-1484).
36. Chakravorty, A.; Awad, M. M.; Cheung, J. K.; Hiscox, T. J.; Lyras, D.; Rood, J. I. The Pore-Forming a-toxin from *Clostridium septicum* Activates the MAPK Pathway in a Ras-c-Raf Dependent and Independent Manner. Toxins. 2015; 7(516-534).
37. Nam, J. H.; Hong, C. W.; Kim, B. C.; Shin, A.; Ryu, K. H.; Park, B. J. Kim, B.; Sohn, D. K.; Han, K. S.; J., Kim; Lee, C. W. *Helicobacter pylori* infection is an independent risk factor for colonic adenomatous neoplasms. Cancer Causes Control. 2017; 28(107-115).
38. Urrego Díaz, J.; Otero Regino, W.; Gómez Zuleta, M. *Helicobacter pylori* y cáncer: Revisión. Revista Colombiana de Gastroenterología. 2014; 29(3-9).
39. Bonnet, M.; Buc, E.; Sauvanet, P.; Darcha, C.; Dubois, D.; Pereira, B. Déchelotte, P.; Bonnet, R.; Pezet, D.; Darfeuille-Michaud, A. Colonization of the Human Gut by *E. coli* and Colorectal Cancer Risk. Human Cancer Biology. 2013; 20(859-867).
40. Nougayrède, J. P.; Homburg, S.; Taieb, F.; Boury, M.; Brzuskiwicz, E.; Gottschalk, G.; Buchrieser, C. Hacker, J.; Dobrindt, U.; Oswald, E. *Escherichia coli* induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells. Science. 2006; 313(848-851).
41. Uccello, M.; Malaguarnera, G.; Bsile, F.; D'agata, V.; Malaguarnera, M.; Bertino, G.; Vacante, M.; Drago, F.; Biondi, A. Potential role of probiotics on colorectal cancer prevention. BMC Surgery. 2012; 12(35-41).
42. Burns, A. J.; Rowland, I. R.; Prebióticos y probióticos en la prevención del cáncer de colon. Gastroenterología y hepatología. 2003; 26(73-84).
43. Cougnoux, A.; Delmas, J.; Gibold, L.; Faïs, T.; Romagnoli, C.; Robin, F.; Cuevas-Ramos, G.; Oswald, E.; Darfeuille-Michaud, A.; Prati, F.; Dalmasso, G.; Bonnet, R. Small-molecule inhibitors prevent the genotoxic and protumoural effects induced by colibactrin-producing bacteria. Gut. ; 65(278-285).
44. Vétizou, M.; Pitt, J. M.; Daillère, R.; Lepage, P.; Waldschmitt, N.; Flament, C. Rusakiewicz, S.; Routy, S.; Roberti, M. P.; Duong, C. P. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. Science. 2015; 350(1079-1084).
45. Córdoba García, R. Tabaco y cáncer colorrectal: metaanálisis. Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2009; 16(465).

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia y el/la Tutor/a no se hacen responsables de la información contenida en el mismo.