MICROBIOTA, CÁNCER Y SU IMPACTO

AUTORES: NATALIA GARIBO HERNANDEZ. MARÍA FERNANDA CARREÑO SOSA

1. ESCUELA DE MEDICINA, DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD. UNIVERSIDAD ANÁHUAC MÉXICO. 2. ESCUELA DE MEDICINA, DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD. UNIVERSIDAD ANÁHUAC MÉXICO

RESUMEN

La microbiota juega un papel crucial en el mantenimiento de la salud. Sin embargo, cuando su composición se ve alterada—un fenómeno conocido como disbiosis—pueden surgir diversas enfermedades, incluido el cáncer. Investigaciones recientes han demostrado que la disbiosis contribuye al desarrollo y progresión del cáncer a través de múltiples mecanismos, como la producción de compuestos genotóxicos que afectan el ADN, la promoción de procesos inflamatorios y la alteración de la respuesta inmune, lo que disminuye la capacidad del organismo para combatir las células tumorales. Además de su influencia en la carcinogénesis, la microbiota desempeña un papel fundamental en la función inmune, la digestión, el metabolismo y la protección contra patógenos, además de estar implicada en la regulación del estado de ánimo y la salud mental. Mantener un equilibrio en la microbiota es esencial para prevenir enfermedades y promover el bienestar general. El objetivo de este artículo es analizar y evaluar el impacto de la microbiota en el desarrollo, progresión y tratamiento del cáncer. Para ello, se llevará a cabo una revisión integral y actualizada sobre la relación entre la microbiota y la oncogénesis, explorando aspectos clave como la composición microbiana en condiciones de

eubiosis, los cambios observados en presencia de cáncer y los mecanismos metabólicos y dietéticos implicados en esta interacción. Comprender mejor esta relación no solo permitirá avanzar en el conocimiento científico en oncología, sino que también abrirá nuevas oportunidades para el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en la modulación de la microbiota, con el potencial de mejorar la prevención y el tratamiento del cáncer.

INTRODUCCIÓN

La relación entre el cáncer y la microbiota, así como la aparición de enfermedades relacionadas con la disbiosis, es un campo de investigación emergente que ha demostrado tener implicaciones significativas en la salud humana. La microbiota se refiere a la comunidad de microorganismos, incluyendo bacterias, hongos, virus y otros microorganismos, que habitan en nuestro cuerpo, principalmente en el tracto gastrointestinal. Esta comunidad microbiana desempeña un papel crucial en el mantenimiento de la salud y el equilibrio del organismo. Se ha descubierto que la microbiota intestinal tiene una influencia importante en el sistema inmunológico, el metabolismo, la absorción de nutrientes y la protección contra patógenos[1,2].

Cuando existe un desequilibrio en la composición de la microbiota, conocido como disbiosis, puede haber consecuencias negativas para la salud. La disbiosis puede ser ocasionada por diversos factores, como una mala alimentación, el uso excesivo de antibióticos, estrés crónico y otras enfermedades. Esta alteración en la microbiota puede afectar tanto la función inmunológica como la metabólica, y se ha establecido una relación con diversas enfermedades, como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y el cáncer. [3]

Se ha observado que la microbiota intestinal puede influir en la carcinogénesis a través de diversos mecanismos. Algunas bacterias, como *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Escherichia coli*, *Salmonella* y *Clostridium difficile*, producen compuestos químicos, como toxinas y especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno, que pueden promover la inflamación crónica y el daño al ADN. Estos procesos aumentan el riesgo de mutaciones genéticas y, en consecuencia, favorecen el desarrollo de tumores. [1]

Además, la microbiota desempeña un papel crucial en la activación y regulación del sistema inmunológico, y se ha demostrado que la composición microbiana puede influir en la eficacia de la inmunoterapia, un enfoque terapéutico utilizado en el tratamiento del cáncer. Por lo tanto, una disbiosis puede comprometer la respuesta inmunológica del organismo contra las células cancerosas y reducir la efectividad de la inmunoterapia. [4]

Se realizó un estudio sobre la microbiota de 60 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, comparándolos con 60 pacientes sanos. Los resultados revelaron que los pacientes con cáncer presentaban una abundancia significativamente mayor de bacterias patógenas en su microbiota intestinal, entre ellas *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli* y *Fusobacterium nucleatum*. Además, se observaron niveles elevados de inflamación y una deficiencia en la reparación del ADN en estos pacientes. [5]

Los estudios realizados en el campo de la disbiosis y el cáncer han demostrado diferencias significativas en la composición de la microbiota intestinal entre personas con cáncer y personas sanas; así como la presencia de bacterias patógenas y niveles elevados de inflamación en pacientes con cáncer. Estos hallazgos respaldan la importancia de investigar y comprender mejor la relación entre la disbiosis y el cáncer, con el fin de desarrollar estrategias terapéuticas y de prevención más efectivas. Esta revisión permitiría identificar, evaluar y resumir la evidencia disponible en el campo de la disbiosis y el cáncer, proporcionando una base sólida de evidencia.

MICROBIOTA Y PATOLOGÍA

La microbiota puede proteger contra los patógenos compitiendo por los nutrientes, produciendo sustancias antimicrobianas y estimulando la producción de células inmunitarias. Por ejemplo, algunas bacterias en la microbiota producen sustancias que

pueden matar bacterias dañinas, como *Clostridium difficile*. Otras bacterias producen sustancias que pueden estimular la producción de células inmunitarias, como las células B y las células T. También puede contribuir al desarrollo de enfermedades inflamatorias al promover la producción de citoquinas proinflamatorias y al alterar la composición de la barrera intestinal. Si se altera la composición de la barrera intestinal, puede volverse más permeable, lo que puede permitir que sustancias nocivas ingresen al cuerpo y desencadenen inflamación. [6]

El desarrollo del cáncer es un proceso complejo que implica alteraciones genéticas y metabólicas en las células normales del cuerpo. A nivel metabólico, se han identificado varios cambios característicos en las células cancerosas que les permiten crecer y proliferar de manera descontrolada. Estos cambios metabólicos, conocidos como reprogramación metabólica pueden influir en la microbiota y contribuir a la aparición y progresión del cáncer. [7]

Una de las características metabólicas más conocidas en las células cancerosas es la denominada "efecto Warburg". En condiciones normales, las células obtienen energía principalmente a través de la respiración aeróbica, que es un proceso eficiente en términos energéticos. Sin embargo, las células cancerosas muestran una preferencia por la glucólisis, un proceso metabólico que implica la descomposición de la glucosa para obtener energía, incluso en presencia de oxígeno. Este cambio metabólico permite a las células cancerosas

generar rápidamente ATP (la principal fuente de energía celular) y biomoléculas necesarias para su crecimiento y división. [8]

La reprogramación metabólica en las células cancerosas también afecta el metabolismo de otros nutrientes, como los aminoácidos y los lípidos. Por ejemplo, las células cancerosas pueden aumentar la captación y el uso de aminoácidos, como la glutamina, para generar intermediarios metabólicos que apoyen su crecimiento. Además, pueden aumentar la síntesis de lípidos y ácidos grasos para construir nuevas membranas celulares y proporcionar componentes esenciales para la división celular. [7]

Estos cambios metabólicos en las células cancerosas pueden tener un impacto en la microbiota intestinal. Por un lado, se ha observado que la microbiota puede afectar el metabolismo de los nutrientes en el intestino y, por lo tanto, influir en la disponibilidad de nutrientes para las células cancerosas. Algunas bacterias intestinales pueden metabolizar compuestos específicos, como la glucosa y los aminoácidos, lo que podría afectar la disponibilidad de estos nutrientes para las células cancerosas. [7] Por otro lado, la disbiosis también puede ser influenciada por la reprogramación metabólica en las células cancerosas. Se ha observado que las células cancerosas pueden secretar metabolitos y moléculas que afectan negativamente el crecimiento de ciertas bacterias beneficiosas en la microbiota, promoviendo así un entorno más favorable para su propio crecimiento.[7]

Además, la inflamación crónica asociada con el

cáncer puede alterar la composición de la microbiota y generar un ambiente proinflamatorio que favorece la progresión tumoral. [1,7] Pueden dañar el ADN del huésped tanto de manera directa como indirecta.

Directamente, algunas bacterias producen toxinas que lesionan el material genético, mientras que indirectamente generan especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno, lo que conduce a daños en el ADN que no pueden ser reparados, resultando en muerte celular o mutaciones. [1]

En segundo lugar, las bacterias pueden alterar la señalización de la β -catenina, lo que provoca un crecimiento celular descontrolado y el desarrollo de cáncer. Esto ocurre cuando los microorganismos se unen a la E-cadherina, desencadenando la activación de la β -catenina, o bien cuando inyectan efectores como CagA o AvrA, que activan esta misma vía. Finalmente, las bacterias pueden impulsar la carcinogénesis mediante la activación de vías proinflamatorias. En un tumor en evolución, la ruptura de la barrera mucosa expone los tejidos subyacentes a bacterias, lo que activa receptores de reconocimiento de patrones (PRR) y estimula la producción de citocinas inflamatorias, promoviendo la activación de NF-KB y STAT3, que favorecen la progresión tumoral. Un ejemplo destacado es *Fusobacterium nucleatum*, una bacteria asociada al cáncer de colon que ejerce su efecto carcinogénico a través de dos vías: la activación de NF-KB mediante PRR y la activación de la β -catenina a través de FadA, que interacciona con E-cadherina. [1]

MICROBIOTA EN CÁNCER DE PULMÓN

La microbiota pulmonar en adultos sanos es única ya que tiene como phylum dominante es *Proteobacteria*. En un pulmón sano, se encuentran comúnmente *Prevotella* y *Veillonella*. Sin embargo, cuando se trata del sistema respiratorio inferior, las comunidades bacterianas difieren e incluyen *Megasphaera*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Fusobacterium* y *Sphingomonas*. [8]

Numerosos estudios han indicado la participación del microbioma pulmonar en el desarrollo de cáncer pulmonar; por ejemplo, se descubrieron que los pacientes con cáncer de pulmón exhibieron una abundancia relativa significativamente mayor de dos filos bacterianos (*Firmicutes* y *TM7*) y dos géneros (*Veillonella* y *Megasphaera*) en comparación con individuos sanos. [10] Además, bacterias específicas como *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus* se encontraron en niveles más altos en casos de cáncer de pulmón. Pero el cáncer de pulmón también podría tener asociaciones con la microbiota intestinal. Los niveles elevados de *Enterococcus* en la microbiota intestinal están relacionados con el cáncer de pulmón. [9]

Se ha observado una baja abundancia de comunidad microbiana intestinal y una biodiversidad reducida del ecosistema microbiano en pacientes con cáncer de pulmón, caracterizados por un microbioma patógeno diverso y menos géneros de probióticos. Se observaron niveles significativamente más altos de *Prevotella*, *Lactobacillus*, *Rikenellaceae*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Oscillospira* y *Bacteroides*

plebeius en las heces de pacientes con NSCLC en comparación con controles sanos. [9]

MICROBIOTA EN CÁNCER DE PULMÓN

La microbiota del estómago puede desempeñar un papel en el desarrollo del cáncer gástrico. La infección por *Helicobacter pylori* es un factor de riesgo importante para el cáncer gástrico y puede provocar inflamación y cambios en la microbiota. La composición de la microbiota en individuos positivos para *H. pylori* se caracteriza por un aumento en los recuentos de *Proteobacteria*, *Spirochaetes* y *Acidobacteria*, así como una disminución en los recuentos de *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* y *Firmicutes*. Por el contrario, los individuos negativos para *H. pylori* portan phylus más abundantes de *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y *Actinobacteria*. Los pacientes con cáncer gástrico también tienen una composición de microbiota diferente a la de las personas sanas. Tienen una composición de microbiota muy diversificada, ejemplificada por la reducción de *Porphyromonas*, *Neisseria*, *Prevotella pallens*, *Streptococcus sinensis* y el enriquecimiento simultáneo de *Lactobacillus coleohominis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Lachnospiraceae*. Se cree que la microbiota alterada puede promover la inflamación y otros cambios que pueden provocar cáncer. [11]

MICROBIOTA EN CÁNCER COLORRECTAL

Algunas bacterias en la microbiota intestinal producen metabolitos que pueden promover la inflamación, que es un factor de riesgo para el cáncer colorrectal (CCR). Otras

bacterias producen metabolitos que pueden proteger contra el CCR. [11] Por ejemplo, *Fusobacterium nucleatum* se ha relacionado con un mayor riesgo de CCR. Esta bacteria produce una proteína llamada FadA, que puede adherirse a las células del colon y promover su crecimiento. La bacteria *Bacteroides fragilis* también produce toxinas que pueden promover la inflamación y aumentar el riesgo de CCR. [1] Sin embargo, otras cepas de *Bacteroides fragilis* pueden producir metabolitos que tienen efectos anticancerígenos. La disbiosis, o un desequilibrio de bacterias en el intestino, es un factor de riesgo para el CCR. [11]

MICROBIOTA EN CÁNCER DE MAMA

El microbioma mamario podría influir en la salud del tejido mamario al interactuar con células inmunitarias y potencialmente degradar carcinógenos. Algunos estudios han encontrado diferencias en la abundancia de ciertas bacterias, como *Escherichia coli*, en mujeres con cáncer de mama en comparación con controles sanos. También se han observado diferencias en la composición bacteriana entre tejido normal y tumoral, incluyendo géneros específicos como *Methylobacterium* y *Sphingomonas*. [12]

Se han identificado posibles cambios en la composición bacteriana entre diferentes subtipos de cáncer de mama. Los filos predominantes en los tumores de mama son *Proteobacteria*, *Actinobacteria* y *Firmicutes*. Algunas especies específicas, como *Mycobacterium fortuitum* y *Mycobacterium phlei*, han mostrado una mayor abundancia en muestras de tumores. [13]

Los estrógenos, hormonas implicadas en la reproducción femenina, también pueden estar

relacionados con el cáncer de mama. Algunas bacterias en el intestino, como *Clostridia* y *Ruminococcaceae*, pueden descomponer los estrógenos y producir metabolitos similares a los estrógenos. Estos metabolitos pueden aumentar los niveles de estrógenos circulantes y sus efectos en el tejido mamario, lo que podría aumentar el riesgo de cáncer de mama. Por ejemplo, se ha observado una mayor presencia de *Blautia spp.*, bacterias capaces de descomponer los estrógenos, en pacientes con cáncer de mama de grado III en comparación con pacientes con cáncer de grado I. [14]

DIETA Y MICROBIOTA

Las modificaciones dietéticas pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento del cáncer al influir en la microbiota y promover un entorno intestinal más favorable. Una dieta rica en fibra dietética, especialmente fibra soluble, puede ser beneficiosa para la microbiota y la salud intestinal. La fibra dietética es fermentada por las bacterias intestinales en el colon, produciendo AGCC que promueven la salud del intestino y tienen propiedades anticancerígenas. Alimentos ricos en fibra incluyen frutas, verduras, legumbres y cereales integrales. [15]

Los AGCC poseen la capacidad de inhibir la proliferación de células cancerosas a través de varios mecanismos. En primer lugar, pueden bloquear el ciclo celular, deteniendo temporalmente la división celular y previniendo la propagación de las células cancerosas. Además, pueden desencadenar la apoptosis e inhiben la angiogénesis (privando

a células cancerosas del suministro de sangre). [16] Además, los AGCC pueden prevenir la metástasis de las células cancerosas a través de varios medios. Facilitan la adhesión celular, promoviendo la unión de las células entre sí y evitando que las células cancerosas se desprenden del tumor primario, ocultando así su propagación a otras partes del cuerpo. [16]

Una dieta rica en antioxidantes, como vitaminas C y E, betacarotenos y polifenoles, puede ayudar a reducir el estrés oxidativo y la inflamación asociados con el cáncer. Se encuentran en alimentos como frutas y verduras de color amarillo, rojo o naranja, además podemos encontrarlos en nueces, semillas y té verde. Los antioxidantes desempeñan un papel fundamental en la terapia y prevención del cáncer debido a su capacidad para neutralizar las Especies Reactivas de Oxígeno (ROS). Hay dos enfoques principales en el uso de antioxidantes en el cáncer: atacar las ROS con antioxidantes no enzimáticos y atacarlas con antioxidantes enzimáticos. El exceso de ROS producido por las células cancerosas puede contribuir al crecimiento del cáncer, por lo que el uso estratégico de antioxidantes puede ser una estrategia importante tanto en la prevención como en el tratamiento de esta enfermedad. [17]

Se ha observado que una alta ingesta de grasas saturadas y carnes procesadas está asociada con un mayor riesgo de ciertos tipos de cáncer. Se recomienda limitar el consumo de carnes rojas procesadas, como salchichas y embutidos, y optar por fuentes de proteínas magras como pollo, pescado, legumbres y tofu.

Además, es recomendable reducir el consumo de grasas saturadas y optar por grasas saludables como aceite de oliva, aguacates y nueces. [18] En 2021 realizó un metaanálisis de estudios prospectivos con el objetivo de evaluar la asociación entre el consumo de carne roja y carne procesada y la incidencia de cáncer. En total, se incluyeron 13 estudios prospectivos con un seguimiento que osciló entre 5 y 32 años. Se encontró que un alto consumo de carne roja se asociaba con un aumento del 13 % en el riesgo de cáncer total, un aumento del 17 % en el riesgo de cáncer colorrectal y un aumento del 21 % en el riesgo de cáncer de páncreas. Por otro lado, un alto consumo de carne procesada se asociaba con un riesgo un 16 % mayor de cáncer total, un 20 % mayor riesgo de cáncer colorrectal y un 22 % mayor riesgo de cáncer de páncreas. Además, se observó que el riesgo era más elevado para la carne procesada en comparación con la carne roja, y también se encontró que los hombres presentaban un mayor riesgo que las mujeres. Estos hallazgos sugieren que reducir el consumo de carne roja y carne procesada puede ser una estrategia preventiva importante para disminuir el riesgo de desarrollar cáncer. [19]

USO DE PRE, POST Y PROBIÓTICOS

El uso de prebióticos, postbióticos y probióticos puede desempeñar un papel importante en el tratamiento del cáncer al influir en la microbiota y promover un entorno intestinal más favorable. Estos componentes trabajan de manera conjunta para mejorar la salud de la microbiota y respaldar la respuesta inmunológica, la inflamación y la función intestinal.

Los prebióticos son compuestos no digeribles que llegan al colon intactos y sirven como alimento para las bacterias beneficiosas de la microbiota. Cuando estas bacterias los fermentan, se generan AGCC y otros metabolitos con efectos beneficiosos en el intestino. Los prebióticos pueden estimular el crecimiento de bacterias saludables, como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, de manera que va a reducir la proliferación de bacterias potencialmente dañinas. Además, los prebióticos pueden impedir el crecimiento y la propagación de las células cancerosas a través de varios mecanismos. Por ejemplo, pueden activar las células inmunitarias para atacar las células cancerosas o la supresión de ciertos genes que son responsables del crecimiento celular. Además, los prebióticos pueden inducir la apoptosis, una muerte celular programada, en las células cancerosas. [20]

Los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, pueden ejercer efectos positivos sobre la salud del huésped. Algunas cepas de probióticos han mostrado propiedades antiinflamatorias, antioxidantes e inmunomoduladoras, que pueden ser relevantes en el tratamiento del cáncer. Se ha demostrado que ciertos probióticos tienen efectos anticancerígenos, ya que inducen la apoptosis (muerte celular programada) en las células tumorales y mejoran la respuesta inmunitaria contra el cáncer. Por ejemplo, se ha demostrado que en células HGC-27 de cáncer de colon de ratón y Caco-2, DLD-1 y HT-29 de cáncer de colon humano, la cepa GG de *Lactobacillus rhamnosus* inhibe la proliferación e induce la apoptosis. [20]

El ácido linoleico conjugado (CLA) es un isómero del ácido linoleico (LA), y ambos isómeros pueden inducir la expresión de genes de apoptosis, incluidos Bcl-2, caspasa 3 y caspasa 9, lo que inhibe la propagación de las células de cáncer de colon. Estudios anteriores han informado que las subespecies de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus salivarius* y *Propionibacterium freudenreichii* pueden producir CLA en el íleon terminal, que puede ser absorbido por las células del colon o interactuar con él para ejercer sus efectos beneficiosos. [20]

Se ha encontrado que el uso de *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. acidophilus* con la combinación con celecoxib en un modelo animal de cáncer colorrectal redujo los biomarcadores carcinógenos NF-κB, COX-2, b-catenina y K-ras. *Lactobacillus rhamnosus* induce la maduración de las células presentadoras de antígenos residentes, activando aún más las células T y NK en el pulmón y mejorando la respuesta inmune, potenciando el efecto inmunitario antitumoral. [21] Cuando se usó en combinación con el fármaco quimioterapéutico dacarbazina, la eficacia del tratamiento mejoró significativamente. La bacteria *Akkermansia muciniphila* fue la causa de que algunos pacientes respondieron al bloqueo de PD-1 (inmunoterapia). [20]

Los postbióticos son productos metabólicos o componentes bioactivos producidos por los microorganismos presentes en la microbiota durante la fermentación de los prebióticos. Estos metabolitos incluyen AGCC, péptidos,

polisacáridos y metabolitos secundarios. Se ha demostrado que los postbióticos tienen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antitumorales. Se ha demostrado que los AGCC, como el acetato, el propionato y el butirato, inhiben las enzimas epigenéticas involucradas en la regulación génica, lo que lleva a la detención del ciclo celular y la apoptosis en las líneas de células cancerosas. [22]

En un metaanálisis sobre posbióticos y cáncer colorrectal, se observó cómo los posbióticos pueden ser beneficiosos en el tratamiento y la prevención del cáncer. Se ha demostrado que ciertos metabolitos derivados de cepas de *Lactobacillus plantarum* tienen citotoxicidad selectiva, lo que significa que inducen la apoptosis en las células del cáncer colorrectal sin afectar a las células normales. Además, los posbióticos han demostrado tener efectos antiinflamatorios, lo cual es importante para prevenir la carcinogénesis. Por ejemplo, se ha comprobado que la proteína p40 derivada de *Lactobacillus rhamnosus* GG suprime la inflamación en el intestino y promueve la producción de IgA, lo cual podría ayudar a prevenir el cáncer colorrectal. [23]

FUTURAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Los hallazgos en el uso de microorganismos como terapia antitumoral pueden impactar significativamente el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas. De hecho, su aplicación ya es una realidad en la práctica clínica.

Durante las últimas tres o cuatro décadas, el

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) se ha utilizado en el tratamiento del cáncer de vejiga no músculo-invasivo. Estas bacterias vivas, administradas directamente en la vejiga, desencadenan una respuesta inflamatoria que activa el sistema inmune con efectos antitumorales.[1]

Asimismo, *Clostridium novyi-NT* ha mostrado un gran potencial como agente antitumoral. Este microorganismo fue modificado mediante la eliminación del gen de la α -toxina. Estudios en modelos animales, como perros y ratones, han demostrado su eficacia contra osteosarcomas y gliomas de alto grado. Además, en un estudio clínico fase 1 con pacientes humanos que presentaban tumores sólidos refractarios a la terapia estándar o sin opciones terapéuticas disponibles, se evaluó su efectividad. El primer caso reportado fue una mujer de 53 años con leiomioma retroperitoneal diagnosticado en agosto de 2006. Se le administró una dosis inicial inyectada en su tumor metastásico en el hombro derecho. Los cultivos intraoperatorios confirmaron el crecimiento de *C. novyi-NT* en condiciones anaerobias, y el análisis histopatológico mostró una necrosis tumoral extensa con pequeños focos de células tumorales residuales. La respuesta inflamatoria inducida por la inyección intratumoral de las esporas evidenció una activación de la respuesta inmune innata.[24]

Por otro lado, la cepa modificada de *Listeria*, ADXS11-001, diseñada para secretar la proteína de fusión HPV-16 E7 y dirigirse

específicamente a células infectadas por VPH, mostró una tasa de respuesta del 33 % en pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello. Además, en pacientes con carcinoma escamocelular anal positivo para VPH, el uso de estas bacterias en combinación con radioterapia y quimioterapia permitió que el 89 % de los tratados no presentaran evidencia de enfermedad después de 34 meses. [25]

DISCUSIÓN

Los hallazgos revisados confirman la influencia de la microbiota en el desarrollo y progresión del cáncer, destacando su papel en la inflamación crónica y la respuesta inmunológica. Se ha observado que una microbiota equilibrada puede actuar como un factor protector, mientras que la disbiosis favorece un ambiente tumoral al promover la proliferación de células malignas y alterar la respuesta inmune del huésped.

Diferentes tipos de cáncer presentan alteraciones específicas en su microbiota. En el cáncer pulmonar y gástrico, ciertas bacterias patógenas están implicadas en procesos inflamatorios y metabólicos que favorecen la tumorigénesis. En el cáncer colorrectal, se ha identificado la presencia de *Fusobacterium nucleatum* y *Bacteroides fragilis*, microorganismos capaces de inducir mutaciones genéticas y resistencia a la apoptosis. Además, la dieta juega un papel crucial en la composición de la microbiota, ya que una alimentación rica en fibra y antioxidantes favorece el crecimiento de bacterias beneficiosas, mientras que una

dieta alta en grasas y carnes procesadas se asocia con mayor inflamación y riesgo tumoral.

Las estrategias terapéuticas dirigidas a modular la microbiota, como el uso de probióticos, prebióticos y posbióticos, han mostrado resultados prometedores al mejorar la respuesta a la inmunoterapia y reducir la inflamación sistémica. Además, el uso de microorganismos modificados como agentes antitumorales representa un enfoque innovador con potencial terapéutico significativo. Ejemplos como *Clostridium novyi-NT* y *Listeria ADXS11-001* refuerzan la importancia de investigar y aprovechar la microbiota y los microorganismos como herramientas terapéuticas en oncología.

No obstante, persisten importantes interrogantes sobre la seguridad, eficacia y aplicabilidad clínica de estas estrategias. Es fundamental llevar a cabo ensayos clínicos controlados que permitan evaluar de manera rigurosa las terapias basadas en la microbiota, estandarizar tratamientos y esclarecer los mecanismos subyacentes en la relación entre disbiosis y cáncer. La integración de estos enfoques en la práctica clínica podría transformar el panorama de las terapias antitumorales, abriendo nuevas oportunidades tanto en la prevención como en el tratamiento del cáncer.

CONCLUSIÓN

La disbiosis puede afectar el cáncer por medio de producción de compuestos carcinógenos, inflamación crónica y alteraciones inmunológicas. La composición microbiana

difiere entre personas con cáncer y sanas, lo que sugiere su implicación en la enfermedad. La dieta juega un rol importante en la salud de

la microbiota y el tratamiento del cáncer. Una dieta rica en fibra, prebióticos y probióticos promueve un entorno intestinal favorable, mejorando la salud de la microbiota y potencialmente beneficiando la prevención y tratamiento del cáncer. Comprender esta relación brinda perspectivas para enfoques terapéuticos y estrategias dietéticas que mejoren la microbiota, afectando positivamente el cáncer.

REFERENCIAS

1. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science*. 2015;348(6230):80–6. doi:10.1126/science.aaa4972
2. Sheflin AM, Whitney AK, Weir TL. Cancer-promoting effects of microbial dysbiosis. *Curr Oncol Rep*. 2014;16(10):406. doi:10.1007/s11912-014-0406-0
3. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26191. doi:10.3402/mehd.v26.26191
4. Gao R, Gao Z, Huang LQ, Qin H. Gut microbiota and colorectal cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(5):757–69. doi:10.1007/s10096-016-2881-8
5. Frank DN, Qiu Y, Cao Y, Zhang S, Lu L, Kofonow JM, et al. A dysbiotic microbiome promotes head and neck squamous cell carcinoma. *Oncogene*. 2022;41(9):1269–80. doi:10.1038/s41388-021-02137-1
6. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev*. 2017;279(1):70–89. doi:10.1111/imr.12567
7. Cani PD, Delzenne NM, Lammers KM. The role of the gut microbiota in cancer. *Nat Med*. 2018;24(2):175–87. doi:10.1038/nm.4464
8. Zheng J. Energy metabolism of cancer: Glycolysis versus oxidative phosphorylation. *Oncol Lett*. 2012;4(6):1151–7. doi:10.3892/ol.2012.928
9. Zhao Y, Liu Y, Li S, Peng Z, Liu X, Chen J, et al. Role of lung and gut microbiota on lung cancer pathogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(8):2177–86. doi:10.1007/s00432-021-03644-0
10. Lee SH, Sung JY, Yong D, Chun J, Kim SY, Song JH, et al. Characterization of microbiome in bronchoalveolar lavage fluid of patients with lung cancer comparing with benign mass-like lesions. *Lung Cancer*. 2016;102:89–95. doi:10.1016/j.lungcan.2016.10.016
11. Meng C, Bai C, Brown TD, Hood LE, Tian Q. Human gut microbiota and gastrointestinal cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2018;16(1):33–49. doi:10.1016/j.gpb.2017.06.002
12. Xuan C, Shamonki JM, Chung A, Dinome ML, Chung M, Sieling PA, et al. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. *PLoS One*. 2014;9:e83744. doi:10.1371/journal.pone.0083744
13. Thompson KJ, Ingle JN, Tang X, Chia N, Jeraldo PR, Walther-Antonio MR, et al. A comprehensive analysis of breast cancer microbiota and host gene expression. *PLoS One*. 2017;12:e0188873. doi:10.1371/journal.pone.0188873
14. Rea D, Coppola G, Palma G, Barbieri A, Luciano A, Del Prete P, et al. Microbiota effects on cancer: From risks to therapies. *Oncotarget*. 2018;9(24):17915–27. doi:10.18632/oncotarget.24737

15. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2017;8(2):172–84. doi:10.1080/19490976.2017.129075
16. Mirzaei R, Afaghi A, Babakhani S, Sohrabi MR, Hosseini-Fard SR, Babolhavaeji K, et al. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in cancer development and prevention. *Biomed Pharmacother*. 2021;139:111619. doi:10.1016/j.biopha.2021.111619
17. Luo M, Wu Q, Tao Y, Zhang J, Guo Y, Huang P, et al. Antioxidant therapy in cancer: Rationale and progress. *Antioxidants*. 2022;11(6):1128. doi:10.3390/antiox11061128
18. Organización Mundial de la Salud. Cancer: Carcinogenicity of the consumption of red meat and processed meat. 2015 [citado el 6 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/cancer-carcinogenicity-of-the-consumption-of-red-meat-and-processed-meat>
19. Farvid MS, Sidahmed E, Spence ND, Mante Angua K, Rosner BA, Willett WC. Consumption of red meat and processed meat and cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2021;36(9):937–51. doi:10.1007/s10654-021-00741-9
20. Ke L, Dong S, Wu X, Jin R, Chen H. Probiotics in cancer. *Front Oncol*. 2021;11:638148. doi:10.3389/fonc.2021.638148
21. Chandel D, Sharma M, Chawla V, Rajput A, Kumar R, Kumar M, et al. Role of probiotics in cancer prevention. *Sci Rep*. 2019;9:14769. doi:10.1038/s41598-019-51361-z
22. Homayouni Rad A, Torab R, Moradi R, Saneie MH, Mehrjardi FH, Ahmadi N, et al. Postbiotics as promising tools for cancer adjuvant therapy. *Adv Pharm Bull*. 2021;11(1):1–5. doi:10.34172/apb.2021.007
- 23.23. Kvakova M, Bertkova I, Makova A, Laukova A, Tancin V, Stropfova V. Probiotics and postbiotics in colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2022;28(27):3370–82. doi:10.3748/wjg.v28.i27.3370
- 24.24. Roberts NJ, Zhang L, Janku F, Collins A, Bai RY, Staedtke V, et al. Intratumoral injection of Clostridium novyi-NT spores induces antitumor responses. *Sci Transl Med*. 2014;6(249):249ra111. doi:10.1126/scitranslmed.3008982
- 25.25. Safran H, El-Deiry WS, Lenz HJ, Jhawer M, Grandhi U, Stephenson J, et al. ADXS11-001 Lm-LLO immunotherapy, mitomycin, 5-fluorouracil (5-FU) and intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for anal cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35:e15072.