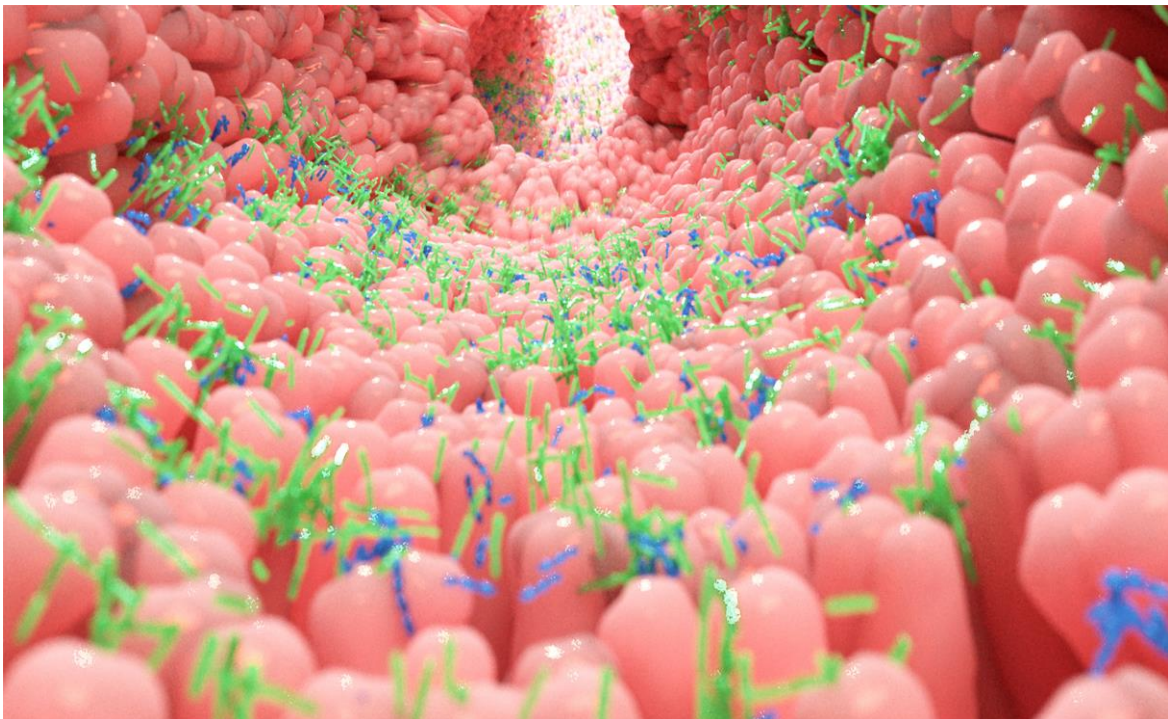




# **INMUNIDAD Y MICROBIOTA INTESTINAL EN LA REGULACIÓN DE PROCESOS INFLAMATORIOS RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DEL CÁNCER COLORRECTAL**

---

**IMMUNITY AND GUT MICROBIOTA IN THE  
REGULATION OF INFLAMMATORY PROCESSES  
RELATED TO THE DEVELOPMENT OF COLORECTAL  
CANCER**



Trabajo de Fin de Grado

**RAQUEL MONTSERRAT ACOSTA MARTÍN**

Tutorizado por Paula Leticia Tejera Álvarez

Grado en Biología. Julio 2023.

# *Índice de contenidos*

Abreviaturas.....	1
Resumen.....	2
Abstract.....	2
1. Introducción.....	3
1.1. ¿Qué es la microbiota intestinal? Un microecosistema en nuestro organismo.....	3
1.2. Adquisición de la microbiota intestinal. Factores que afectan a su composición.....	4
1.3. La disbiosis intestinal y su relación con la enfermedad inflamatoria crónica.....	6
1.4. ¿Qué es el cáncer colorrectal?.....	6
1.4.1. CCR; una epidemia en continuo crecimiento. Incidencia.....	7
1.4.2. Factores de riesgo asociados al desarrollo de CCR.....	8
2. Objetivo.....	9
3. Metodología.....	10
3.1. Estrategias de búsqueda.....	10
3.2. Criterios de exclusión de artículos.....	10
4. Resultados y discusión.....	11
4.1. El rol de la microbiota intestinal en el mantenimiento de la homeostasis.....	11
4.1.1. Modulación del sistema inmunitario y protección frente a patógenos.....	11
4.1.2. Aporte de metabolitos al hospedador.....	11
4.2. Disbiosis, papel clave en enfermedades asociadas a la microbiota intestinal.....	12
4.3. Papel de la microbiota intestinal en los mecanismos de desarrollo de CCR.....	14
4.3.1. Modelos de desarrollo del CCR.....	17
4.4. La microbiota intestinal y su relevancia en la efectividad/toxicidad de terapias antitumorales convencionales.....	18
4.4.1. Quimioterapia y microbiota.....	19
4.4.2. Radioterapia y microbiota.....	19
4.4.3. Inmunoterapia y microbiota.....	20
4.4.4. Terapias no invasivas basadas en el uso de microbiota intestinal como complemento de terapias convencionales: probióticos y trasplantes de microbiota fecal.....	21
4.5. Futuros retos.....	22
4.5.1. Bioinformática.....	22
4.5.2. Biomarcadores microbianos.....	23
4.5.3. Técnicas utilizadas en el mapeo de la microbiota intestinal.....	24
Conclusiones.....	25
Conclusions.....	26
6. Bibliografía.....	27
7. Agradecimientos.....	30

## *Abreviaturas*

**AECC:** Asociación Española Contra el Cáncer

**ADN:** ácido desoxirribonucleico

**AGCC:** ácidos grasos de cadena corta

**AIM:** análisis de inestabilidad de microsátélites

**ARN:** ácido ribonucleico

**BFE:** *Bacterioides fragillis* enterotoxigénico

**CCR:** cáncer colorrectal

**CEI:** cromatograma de espectrofotometría de iones

**COVL:** compuesto orgánico volátil local

**dREE:** deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento.

**EEUU:** Estados Unidos

**FAO:** Organización para la Agricultura y la Alimentación

**GI:** tracto gastrointestinal

**HCl:** ácido clorhídrico

**L1-MP:** ligando 1 de muerte celular programada

**MP-1:** proteína de muerte celular programada 1

**MUTYH:** mutY ADN glicosilasa

**NCBI:** National Center for Biotechnology Information

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**TMF:** trasplante de microbiota fecal

**UFC:** unidades formadoras de colonias

## *Resumen*

El cáncer colorrectal es una de las enfermedades mayormente diagnosticadas en países del primer mundo. Se piensa que la disbiosis, una alteración que afecta al equilibrio de las especies de microbiota, podría estar detrás de esta alta incidencia. La disbiosis se origina como resultado de hábitos de vida propios de países de primer mundo tales como el sedentarismo, el consumo de alimentos ultraprocesados, el tabaquismo, el alcoholismo, etc; que actúan como desequilibradores de microbiota. Este desequilibrio, se ha relacionado con procesos de inflamación intestinal, los cuales pueden derivar a su vez en el desarrollo cáncer colorrectal. En esta revisión bibliográfica, se busca conocer el estado actual de las investigaciones centradas en el estudio de la influencia de la microbiota en los procesos de enfermedad, y más concretamente en la relación entre los estados de disbiosis, inflamación intestinal y cáncer colorrectal. Asimismo, se analizará el papel de la microbiota intestinal como modulador de la terapia antitumoral convencional. Este trabajo de revisión busca también poner de manifiesto la eficiencia de la nueva farmacoterapia anticancerígena, centrada en el uso de microbiota, como complemento a las terapias convencionales usadas en el tratamiento del cáncer colorrectal. Por último, se analizarán los nuevos retos a los que se enfrenta la investigación dirigida al estudio de la microbiota intestinal.

## *Abstract*

Colorectal cancer is one of the most commonly diagnosed diseases in highly developed countries. Dysbiosis, often defined as an “imbalance” in the gut microbial community, is thought to be the leading cause for this high incidence. Western countries diet and lifestyle (smoking, alcohol consumption, sedentary lifestyles, etc.) act as a driver of dysbiosis and can lead to disruption of gut microbiota composition. This disruption has been related to intestinal inflammation processes, which in turn can lead to the development of colorectal cancer. This bibliographical review seeks to know the current state of research focused on the impact of microbiota on disease, and more specifically on the relationship between states of dysbiosis, intestinal inflammation and colorectal cancer. Likewise, the role of gut microbiota as a modulator of conventional antitumor therapy will be analyzed. This review work also seeks to highlight the efficacy of new anticancer pharmacotherapy focused on the use of microbiota, as a complement to conventional colorectal cancer therapies. Finally, the new challenges faced in gut microbiota research will also be analyzed.

# ***1. Introducción***

## **1.1. ¿Qué es la microbiota intestinal? Un microecosistema en nuestro organismo.**

Los microorganismos fueron los primeros colonizadores del planeta Tierra, existiendo mucho antes que el ser humano. Actualmente podemos encontrarlos en gran diversidad de hábitats, ya sea el agua, el suelo, el aire e incluso el fondo de los océanos, donde viven en condiciones anóxicas (**Weiss *et al.*, 2018**). Gracias a su amplia capacidad adaptativa, los microorganismos han sido identificados tanto en la superficie como en el interior de los seres vivos, tanto animales como vegetales (**Croversy *et al.*, 2018**). En el caso del ser humano, su tracto intestinal está habitado por la comunidad microbiana más abundante de todo el organismo (**Zhao *et al.*, 2022**), constituida por trillones de bacterias, protozoos, virus y hongos, que en su conjunto reciben el nombre de microbiota intestinal (**Al-Rashidi, 2021**).

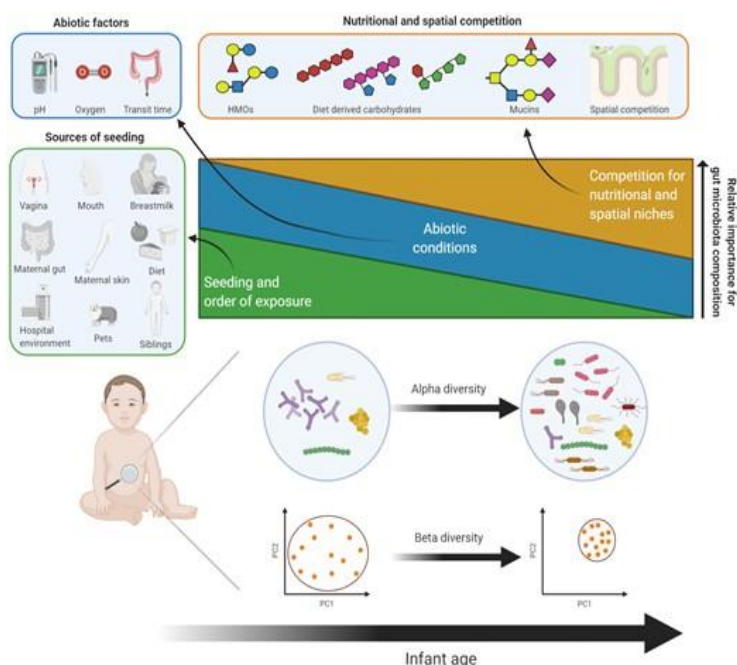
En individuos sanos, la microbiota intestinal está constituida principalmente por los miembros de los filos Firmicutes y Bacteroidetes (**Croversy *et al.*, 2020**), aunque la proporción de estas bacterias es muy variable a lo largo de la vida del ser y entre individuos (**Álvarez *et al.*, 2021**). Una microbiota intestinal saludable y el ser humano huésped, coexisten en una relación de simbiosis de la cual ambos se benefician. Mientras que el huésped se encarga de proporcionar a la microbiota nutrientes y un hogar en el interior del organismo (**Fernández *et al.*, 2020**), los beneficios aportados por la microbiota intestinal tienen un efecto tanto en la salud física como en la salud mental del huésped. De esta forma, investigaciones recientes asocian a la microbiota intestinal con funciones tanto inmunológicas como metabólicas, estructurales y neurológicas (**Gómez-López, 2019**). La simbiosis entre microbiota y huésped puede verse amenazada por una serie de factores ambientales, entre los que se encuentran, los cambios de pH, la alteración de los niveles de oxígeno (lo que conlleva a un desequilibrio del estado redox), la disponibilidad de nutrientes y la temperatura, entre otros. Todos estos factores pueden derivar en alteraciones funcionales de la microbiota intestinal (**Ramadass & Venkatesh, 2023**).

En el año 2008, comienza a desarrollarse el Proyecto Microbioma Humano. Esta iniciativa surge en busca de un mejor conocimiento y caracterización de las comunidades microbianas que habitan nuestro organismo, así como de la relación entre las alteraciones de esta microbiota y el desarrollo de diversas patologías. Entre los métodos de identificación y caracterización empleados en el proyecto destacan la secuenciación de nueva generación del ARN ribosomal 16S. Gracias a estos estudios, ha sido posible avanzar en el conocimiento de la microbiota intestinal como inductor de multitud de patologías, así como explorar nuevas

oportunidades para la mejora de la salud humana, basadas la observación o manipulación de la microbiota humana. (Moreno-Del Castillo *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2021).

## 1.2. Adquisición de la microbiota intestinal. Factores que afectan a su composición.

Tras el parto, los microorganismos que constituyen la microbiota materna colonizan al recién nacido a nivel intestinal (Garza-Velasco *et al.*, 2021). Como mencionamos con anterioridad, la microbiota difiere enormemente entre individuos, de forma que cada individuo posee un perfil de microbiota característico. A una edad temprana las diferencias en la microbiota intestinal vienen determinadas por diversos factores entre los que destacan el tipo de parto, la edad gestacional de la madre, la alimentación que esta sigue o la exposición a la acción de antibióticos durante el embarazo, entre otros (Fernández *et al.*, 2020) (Figura 1).



**Figura 1. Factores que influyen en el desarrollo de la microbiota.** Observamos factores abióticos, competición espacial y nutricional y fuentes de siembra, así como un aumento de *alfa* diversidad y disminución de *beta* diversidad conforme el organismo crece (Figura extraída de Laursen *et al.*, 2021).

En relación al tipo de parto, un bebé que haya nacido a través de un parto vaginal contará con bacterias propias del epitelio vaginal de la madre, bacterias beneficiosas que no formarán parte de la microbiota de los bebés nacidos por cesárea. Por otro lado, los bebés que han nacido de forma prematura presentarán niveles muy bajos de bacterias anaerobias tales como *Bifidobacterium* o *Bacteroides*, bacterias encargadas de reforzar el sistema inmune y evitar posibles alergias (Dawson *et al.*, 2021). Asimismo, un nacimiento prematuro produce

niveles más elevados de enterobacterias, entre las cuales se incluyen patógenos potenciales como *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* (Baldelli *et al.*, 2021). El tipo de alimentación desde los primeros estadios de vida puede ser de suma importancia, ya que se ha demostrado que los bebés alimentados exclusivamente a través de leche materna cuentan con una mejor microbiota que los bebés que han sido alimentados con fórmulas comerciales (Laursen *et al.*, 2021).

La lactancia materna está asociada a la colonización mayoritaria por los géneros de bacterias Gram positivas *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* las cuales favorecen al sistema inmunitario, disminuyendo la gravedad de las respuestas ante ciertos alérgenos como puede ser la proteína de la leche de vaca (Rahkola *et al.*, 2023).

Finalizada la lactancia, el individuo incorpora una gran variedad de alimentos a su dieta, lo que provoca que los filos Bacteroidetes y Firmicutes pasen a ser dominantes durante el resto de su vida. La diversidad microbiana, la capacidad de degradar hidratos de carbono complejos y xenobióticos, así como la capacidad de producir vitaminas van evolucionando progresivamente y cuando el individuo alcanza los 3 años de edad, su microbiota es similar a la de un adulto, aunque ciertos grupos microbianos no aparecerán hasta llegada la pubertad (Rodríguez-Veintimilla & Frías-Toral, 2020) (Tabla 1).

Bacterias	Localización	Concentración (UFC/ml)	Secreción/función/valores de pH
<i>Lactobacillus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Helicobacter</i> <i>Peptostreptococcus</i>	Estómago	$1 \times 10^2$	Secreción de HCl Digestión de macromoléculas pH=2
<i>Streptococcus</i>	Duodeno Yeyuno Íleon	$10^1$ - $10^2$	Digestión y absorción de monosacáridos, aminoácidos, ácidos grasos y agua pH=4-5
<i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i> <i>Streptococcus</i> <i>Actinomyces</i>	Ciego Colon proximal	$10^{11}$ - $10^{12}$	Ácidos biliares Vitamina B12 Absorción de agua pH=7
<i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i> <i>Streptococcus</i> <i>Actinomyces</i>	Colon distal	$10^{11}$ - $10^{12}$	Ácidos biliares Vitamina B12 Absorción de agua pH=7

\*Nota explicativa de las siglas: HCl: ácido clorhídrico; UFC/ml: unidad formadora de colonias por mililitro

**Tabla 1. Bacterias comunes encontradas en diferentes localizaciones del tracto gastrointestinal (GI) (estómago, intestino delgado, intestino grueso y colon) del individuo adulto.** Podemos observar las concentraciones bacterianas específicas de cada zona, funciones principales, sustancias de

secreción y los valores de pH encontrados a lo largo del GI (Tabla extraída de Rodríguez-Veintimilla & Frías-Toral, 2020).

### 1.3. La disbiosis intestinal y su relación con la enfermedad inflamatoria crónica

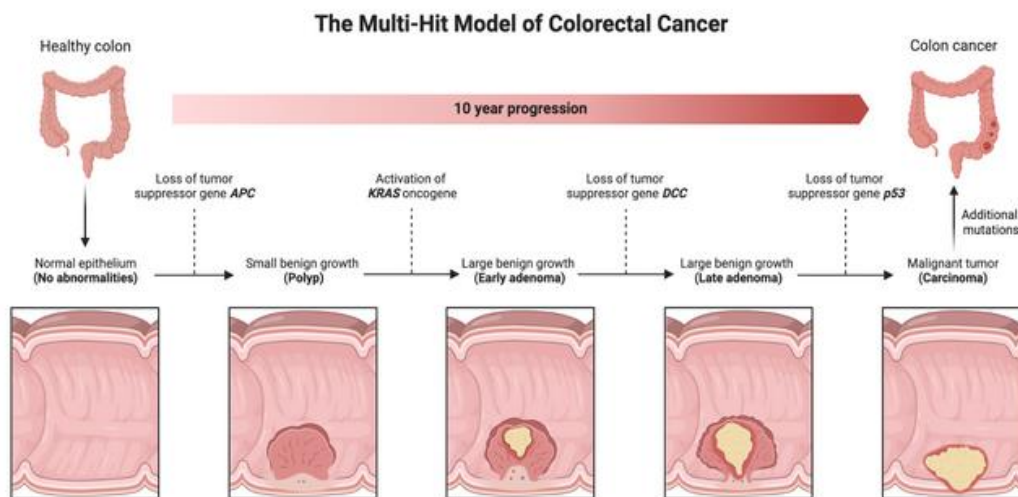
Como se ha comentado con anterioridad, la microbiota intestinal en condiciones normales o saludables (eubiosis), supone una ventaja para el ser humano. Sin embargo, los patrones de desequilibrio o alteración de la microbiota intestinal se han reconocido como un indicador de una determinada enfermedad o de un estado de salud deficiente (Al-Rashidi, 2021). Algunas enfermedades crónicas no transmisibles de la sociedad desarrollada tales como atopias, síndromes metabólicos, enfermedades de carácter inflamatorio, cáncer y algunos desórdenes conductuales, se asocian a disbiosis, esto es, la pérdida de riqueza de especies en la microbiota intestinal y variación del entorno microbiano previo. Los estados de disbiosis generalmente implican la pérdida o un número insuficiente de especies beneficiosas que suelen ser dominantes, y el incremento de la abundancia de especies minoritarias que a menudo incluyen patógenos oportunistas (Álvarez *et al.*, 2021). Los cambios pueden ser específicos de cada nicho y de cada enfermedad, y pueden alterar la estructura general de la microbiota, o dar lugar a la pérdida o adquisición de determinadas especies. Múltiples factores pueden contribuir a la aparición de la disbiosis, incluido el uso de antibióticos y otras medicaciones, el estrés, los factores genéticos, la dieta, el estilo de vida, etc. (Fernández *et al.*, 2020). Si el factor desencadenante es intenso y duradero, el proceso puede conducir a la enfermedad, generalmente crónica o recurrente e inflamatoria (Álvarez *et al.*, 2021).

### 1.4. ¿Qué es el cáncer colorrectal?

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las enfermedades más extendidas a nivel global. También conocido como cáncer de intestino o de colon, es uno de los cánceres más frecuentemente diagnosticados en los países del primer mundo. Su nombre se debe a que este tipo de cáncer puede comenzar en el colon (intestino grueso) o en el recto (parte final del colon). Su desarrollo comienza cuando las células anormales (con alteraciones a nivel del ADN) en el colon o el recto, crecen de forma descontrolada dando lugar a una masa denominada tumor. Este proceso se encuentra mediado por la activación de oncogenes así como por la inactivación de genes supresores de tumores, que provocan la hiperproliferación del epitelio intestinal, para dar lugar a la aparición de un pólipo benigno (Gurjao *et al.*, 2021). Este pólipo puede progresar hasta invadir la submucosa y dar lugar a la aparición de un tumor maligno o carcinoma, dando vía libre a la formación de mutaciones adicionales a lo largo del colon e incluso a la diseminación a otros órganos (Alzahrani *et al.*, 2021) (Figura 2).



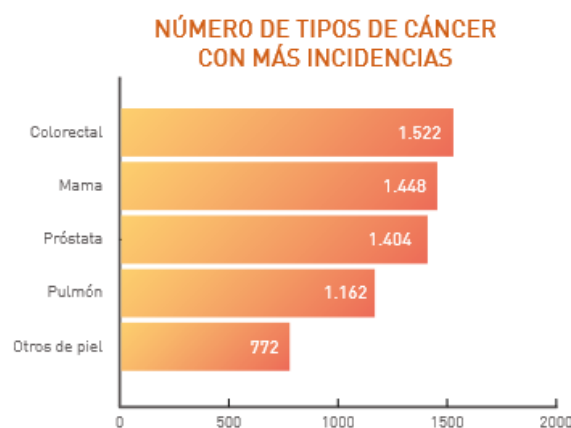
La sintomatología asociada al CCR incluye cambios en los hábitos intestinales, sangre en las heces, dolor abdominal y pérdida de peso involuntaria. Las opciones de tratamiento incluyen cirugía, quimioterapia y radioterapia e inmunoterapia y la elección del tratamiento depende de la etapa del cáncer, la ubicación del tumor y la salud general del paciente (American Cancer Society, 2020). En el apartado resultados y discusión de esta revisión las opciones de tratamiento serán abordadas con mayor detenimiento ya que como veremos, las terapias convencionales no son siempre las más eficaces.



**Figura 2. Modelo del desarrollo del CCR basado en múltiples desencadenantes.** A modo de ejemplo, este modelo refleja la variación de la actividad epitelial del colon en un periodo de 10 años (Figura extraída de Biorender, 2018).

### 1.4.1. CCR; una epidemia en continuo crecimiento. Incidencia.

Cada año se detectan en el mundo aproximadamente 2 millones de casos de CCR. En países desarrollados como EEUU se diagnostican anualmente alrededor de 151.000 nuevos casos de CCR de los cuales aproximadamente un tercio no sobreviven. Se prevé que para el año 2035 el número de fallecimientos producidos por esta enfermedad aumente en torno a un 60% alrededor del mundo, convirtiéndose en el tipo de cáncer con mayor frecuencia y mortalidad del planeta. En el caso de Canarias, en el año 2019, el CCR destacó como el cáncer con mayor incidencia en las islas, seguido de cerca por el cáncer de mama y próstata (Observatorio del Cáncer AECC, 2019) (Figura 3).



**Figura 3. Número casos de cáncer diagnosticados en las islas Canarias (año 2019).** Como podemos observar en la gráfica de barras, durante el año 2019 (último estudio registrado en base de datos de la AECC Canarias), el cáncer de colon y recto fue el mayormente descrito (**Figura extraída de Observatorio del Cáncer AECC, 2019**).

Según numerosos estudios esta alta incidencia puede deberse a la baja renta de la población canaria, que la obliga a consumir productos ricos en grasas de mala calidad y obviar el consumo de frutas y verduras. La esperanza de vida de los pacientes diagnosticados con este tipo de tumor maligno no es prometedora, siendo el segundo tumor más letal de esta comunidad autónoma (**Observatorio del Cáncer AECC, 2019**).

#### **1.4.2. Factores de riesgo asociados al desarrollo de CCR.**

Existen diversos factores de riesgo desencadenantes de esta patología, siendo los principales la edad, los factores genéticos y los factores ambientales (**Rubín-García et al., 2021**). Los síndromes que se relacionan con CCR hereditario representan sólo alrededor del 5% de la incidencia total de CCR e incluyen el síndrome de Lynch (CCR hereditario sin poliposis), poliposis adenomatosa familiar, poliposis asociada a MUTYH (**Castro-Mujica & Barletta-Carrillo, 2018**). La presencia de antecedentes familiares de cáncer de colon en parientes de primer grado (progenitores, hermanos, hermanas e hijos) aumenta alrededor del 20% el riesgo de desarrollar CCR (**American Society of Clinical Oncology, 2023**).

Otros factores de riesgo asociados al desarrollo de CCR incluyen:

1. Etnia afroamericana: debido a factores genéticos el lado derecho del intestino de las personas de etnia afroamericana envejece con mayor rapidez que los caucásicos (**Devall et al., 2021**).

2. Sexo masculino: aunque se da en ambos sexos es más frecuente en varones que en mujeres (**Observatorio del Cáncer AECC, 2019**).
3. Presencia de enfermedades intestinales inflamatorias como la enfermedad de Crohn o el síndrome del colon irritable (**Observatorio del Cáncer AECC, 2019**).
4. Obesidad: lleva al aumento del índice de masa corporal, aumento del tejido adiposo y del grado de resistencia a la insulina y, disminución de la velocidad del tránsito intestinal (aumentando el tiempo de contacto entre la mucosa del colon y sustancias potencialmente carcinogénicas) (**Song et al., 2020**).
5. Sedentarismo (**American Cancer Society, 2020; Song et al., 2020**).
6. Alimentación: la ingesta excesiva de carne roja y carne ultraprocesada produce daños en el ADN debido a la presencia de compuestos N-nitrosos (**Gurjao et al., 2021; Niedermaier et al., 2023**).
7. Tabaquismo: el tabaco posee alrededor de 70 sustancias químicas distintas que pueden modificar el ADN no solo pulmonar sino que además influye en el ADN del GI, tanto del consumidor como de las personas que se exponen al humo del tabaco (**American Cancer Society, 2020; Song et al., 2020**).
8. Alcoholismo: el alcohol posee acetaldehído un componente genotóxico que daña al ADN por sus efectos inhibitorios de reparación y metilación de ADN (**American Society of Clinical Oncology, 2023**).

Además de los factores mencionados anteriormente, en procesos tumorales asociados al GI, el enriquecimiento de varias especies bacterianas en el intestino es un factor determinante en la carcinogénesis colorrectal al inducir la proliferación tumoral, promover la inflamación, causar daños en el ADN y proteger el tumor del ataque inmunitario. En el CCR, es común el aumento de la abundancia relativa en las heces de *Fusobacterium*, un género común de microbiota oral (**Zhao et al., 2022**). Por el contrario, algunas bacterias, en su mayoría probióticos, se agotan en pacientes con CCR. Por otro lado, procesos inflamatorios asociados con el GI pueden también alterar la composición de la microbiota intestinal y generar un ambiente que favorezca la carcinogénesis (**Gómez-López, 2019**).

## ***2. Objetivo***

Comprender la relación íntima entre los humanos y los microbios que los habitan es vital para entender cómo se puede alterar la salud cuando esta relación se ve comprometida.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es conocer el estado actual de las investigaciones centradas en el estudio de la influencia de la microbiota en los procesos de enfermedad, en concreto la relación entre los estados de disbiosis e inflamación intestinal. De forma más específica los objetivos de este trabajo de fin de grado están dirigidos a:

- Estudiar los procesos de disbiosis e inflamación intestinal y su estrecha relación con el CCR.
- Determinar la importancia del uso de técnicas de prevención y el uso de estrategias terapéuticas alternativas contra la carcinogénesis colorrectal, distinguiendo dos tipos: a partir de fuentes exógenas (papel de los probióticos) y a partir de fuentes endógenas (trasplantes de microbiota fecal o heces).
- Conocer el papel de la microbiota como modulador de terapias convencionales usadas en el tratamiento del CCR, así como los futuros retos que se presentan para la detección precoz de este tipo de cáncer.

### 3. Metodología

#### 3.1. Estrategias de búsqueda

En la selección de los artículos utilizados en la elaboración del presente trabajo se siguió la siguiente estrategia:

1. **Bases de datos consultadas:** Los artículos seleccionados para esta revisión bibliográfica fueron obtenidos de bases de datos como *Google Scholar* (buscador de Google especializado en la búsqueda de literatura científico-académica) y el buscador principal de *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), específicamente PubMed.
2. **Periodo de búsqueda:** El periodo de búsqueda estuvo comprendido entre enero de 2018 y mayo de 2023, teniendo acceso de esta forma a las investigaciones más actuales relacionadas con el tema del presente trabajo.
3. **Idioma:** Los artículos elegidos para esta revisión bibliográfica fueron seleccionados en español e inglés.
4. **Tópicos de búsqueda:** Como palabras clave se utilizaron, en español: microbiota intestinal, disbiosis, inflamación intestinal, cáncer, salud. En inglés: “gut microbiota”, “colorectal cancer”, “dysbiosis”, “gut inflammation”, “health”

#### 3.2. Criterios de exclusión de artículos

Siguiendo la estrategia detallada anteriormente se seleccionaron los artículos que cumplieran con los tópicos de búsqueda establecidos. Entre estos artículos, aquellos que no presentaban acceso gratuito al texto completo o cuyo contenido no era relevante para el presente trabajo, fueron descartados.

## ***4. Resultados y discusión***

### **4.1. El rol de la microbiota intestinal en el mantenimiento de la homeostasis**

Como comentamos en el apartado de introducción, la microbiota intestinal ejerce una serie de roles beneficiosos para el ser humano. Algunos de estos se describen a continuación en los siguientes apartados.

#### **4.1.1. Modulación del sistema inmunitario y protección frente a patógenos**

Por un lado, la microbiota intestinal favorece a la maduración y diferenciación de la mucosa intestinal y su sistema inmunológico. Asimismo, la microbiota compite con especies patógenas oportunistas que pretenden invadir el organismo a nivel intestinal e impiden que estas proliferen incluso a nivel sistémico. Además, algunas cepas de bacterias que habitan en la microbiota intestinal son capaces de secretar sustancias antimicrobianas contra la proliferación de estos patógenos oportunistas denominadas bacteriocinas (**Garza-Velasco *et al.*, 2021**). Aunque existe controversia al respecto, muchas veces son consideradas como antibióticos de espectro reducido. Se trata de sustancias muy diversas a nivel estructural, fisiológico y ecológico (**Fernández *et al.*, 2020**).

#### **4.1.2. Aporte de metabolitos al hospedador**

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), son la fuente de alimentación y aporte de energía predilecta de las células epiteliales del colon, los colonocitos. Una de las ventajas de la microbiota intestinal en el ser humano es la fermentación bacteriana que realiza en condiciones anaerobias tomando los carbohidratos de la fibra dietética y digiriéndolos hasta convertirlos en AGCC. Estos AGCC tienen un efecto antiinflamatorio, ya que se encargan de inhibir ciertas citoquinas proinflamatorias y pueden inducir a la apoptosis de las células malignas del cáncer de colon (**Larrosa *et al.*, 2022**). Entre los AGCC obtenidos mediante fermentación microbiana se encuentran el acetato, el propionato y el butirato, los cuales son absorbidos por el colon. La mayor parte del propionato es metabolizado en el hígado, donde actúa reduciendo los niveles séricos de colesterol y glucosa. El butirato proporciona la mayor

fuente de energía para las células del epitelio del colon. De forma general, los AGCC promueven la integridad de las uniones celulares en el colon, aumentan la velocidad de proliferación de las células epiteliales, aceleran la reparación epitelial en respuesta a la lesión y facilitan la diferenciación de las células epiteliales. Todos estos procesos beneficiosos ayudan a prevenir el desarrollo de CCR (Abreu y Abreu *et al.*, 2021).

Además de participar en el metabolismo energético a través de la energía obtenida de la dieta, la microbiota intestinal también interviene en la regulación del almacenamiento de la grasa corporal, la regulación de la lipogénesis, o en la regulación de la oxidación de los ácidos grasos. Por todo lo anterior, en la actualidad la microbiota intestinal se ve como un nuevo factor implicado, cada vez más, en el manejo del peso corporal (Álvarez *et al.*, 2021).

#### 4.2. Disbiosis, papel clave en enfermedades asociadas a la microbiota intestinal

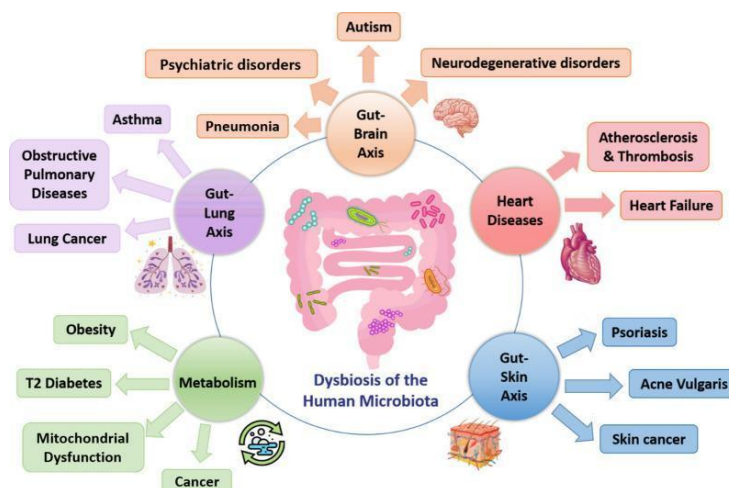
No es sorprendente observar perturbaciones en la composición de la microbiota (disbiosis) en varias condiciones patológicas, incluido el cáncer. La disbiosis implica tres procesos fundamentales: pérdida de microbios beneficiosos, expansión de microbios patógenos y pérdida de diversidad microbiana (Álvarez *et al.*, 2021).

La disbiosis de la microbiota intestinal afecta al organismo de manera global teniendo graves consecuencias para la salud (Gebrayel *et al.*, 2022) (Figura 4). Por ejemplo, la microbiota intestinal constituye un complejo sistema bidireccional en las relaciones del cerebro e intestino (eje intestino-cerebro). Este eje se encuentra compuesto por la microbiota, el sistema nervioso entérico, el sistema nervioso autónomo, el sistema neuroendocrino, el sistema neuroinmune y el sistema nervioso central (Gómez-Eguilaz *et al.*, 2019). En el apartado de introducción pudimos ver que la microbiota intestinal se desarrolla a lo largo de la vida llegando a su completa maduración en la adultez. Recientemente, ha podido identificarse una correlación entre el desarrollo de la microbiota y el neurodesarrollo, de forma que alteraciones en cualquiera de estos procesos afectaría al otro (De Pessemier *et al.*, 2021). Un ejemplo de esta conexión intestino-cerebro lo encontramos por ejemplo en el síndrome del colon irritable, que puede verse desencadenado por las emociones del afectado (De Arce *et al.*, 2022).

El eje intestino-cerebro mantiene una estrecha relación con la salud mental. De esta forma, los procesos de pérdida o insuficiencia de especies microbianas intestinales se han asociado al desarrollo del trastorno del espectro autista, a los desórdenes mentales como la depresión (Simpson *et al.*, 2021) o a trastornos de hiperactividad y enfermedades

neurodegenerativas como el Parkinson, entre otras (Castañeda-Guillot, 2020). Estas conclusiones se basaron en un estudio publicado por la revista *Nature* en el que se demostró que las personas que padecían alguna de estas enfermedades diferían en cuanto a la composición y capacidad funcional de la microbiota intestinal (Kang *et al.*, 2019).

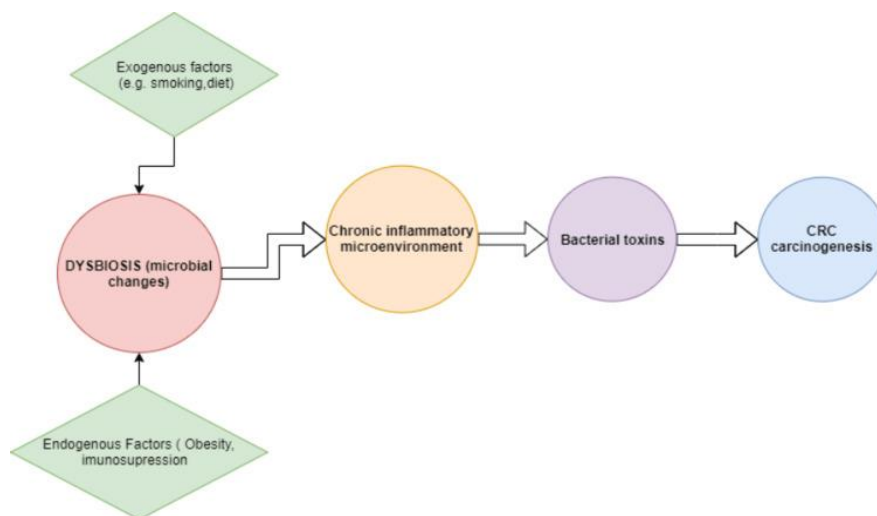
La disbiosis de la microbiota intestinal se ha correlacionado también con problemas a nivel metabólico tales como la obesidad, la diabetes tipo II, la disfunción mitocondrial y por supuesto, el cáncer. En el caso del eje intestino-pulmón, los desequilibrios de la microbiota intestinal se han asociado con enfermedades respiratorias como la enfermedad obstructiva pulmonar crónica y el asma. Alteraciones de la microbiota intestinal se han asociado también a patologías relacionadas con la piel tales como la psoriasis, acné *vulgaris* y cáncer de piel, y a enfermedades cardiacas como la arterosclerosis y la trombosis (De Pessemier *et al.*, 2021; Gebrayel *et al.*, 2022) (Figura 4).



**Figura 4. Disbiosis de la microbiota intestinal y sus consecuencias para la salud humana.** La disbiosis de la microbiota intestinal no se asocia únicamente a enfermedades relacionadas con el intestino, sino que también afecta a otros órganos como la piel, los pulmones y el corazón. Asimismo, puede desencadenar afecciones de carácter metabólico como el cáncer (Figura extraída de Gebrayel *et al.*, 2022).

La implicación de la microbiota intestinal en el CCR se conoce desde hace mucho tiempo. Se ha propuesto que la propia microbiota del colon favorece el desarrollo de este cáncer, mediando las respuestas inmunes del huésped. La disbiosis de la microbiota intestinal resultante de la acción de factores exógenos (dieta, estilo de vida, etc.) y endógenos (obesidad, inmunosupresión, etc.) conduce a un estado de inflamación crónica que induce a la liberación de toxinas bacterianas que afectan a la estabilidad del ADN de las células del huésped, ejerciendo así una actividad pro-tumoral que desencadenará el desarrollo del CCR (Figura 5).

El papel de la microbiota en el desarrollo del CCR se describirá en detalle en el siguiente apartado (Alrahawy *et al.*, 2022).



**Figura 5. Influencia de los factores exógenos y endógenos en los procesos de disbiosis y CCR.** Factores exógenos y endógenos tales como la obesidad, la inmunosupresión, etc. contribuyen a los cambios de la microbiota a nivel intestinal. Una vez que ocurre la disbiosis se produce un microambiente inflamatorio crónico que favorece la liberación de toxinas bacterianas que a la larga producirán una carcinogénesis de carácter colorrectal. (Extraído de Alrahawy *et al.*, 2022).

### 4.3. Papel de la microbiota intestinal en los mecanismos de desarrollo de CCR.

El tracto GI establece una interfaz muy sensible de contacto y comunicación entre el sujeto y el ambiente externo. Como vimos en el apartado de introducción, para lograr la completa homeostasis microbiota-huésped, el sistema debe distinguir claramente entre patógenos o patógenos potenciales, por un lado, y microorganismos simbióticos que viven con el huésped, por el otro. En el primer caso, el organismo debe dotarse de suficientes elementos defensivos, mientras que, en el segundo, el huésped debe aprender a coexistir con estos microorganismos para poder aprovechar los beneficios de la simbiosis (Silva *et al.*, 2021).

El intestino está equipado con múltiples mecanismos que funcionan simultáneamente para ayudar a mantener una composición saludable del microbioma y a aislar los hongos y las bacterias de las células huésped. En condiciones de homeostasis intestinal se diferencian tres tipos de células que se encargan de emitir una respuesta a patógenos potenciales: las células de Goblet, las células de Paneth y las células M. Las células caliciformes o de Goblet cuyo citoplasma se encuentra cargado de mucinas, son las responsables de producir moco, el cual además de ejercer una función como lubricante de la superficie interna intestinal actúa como una barrera física que protege a las células epiteliales frente a bacterias y otros patógenos. Por otro lado encontramos las células de Paneth, células epiteliales situadas en las



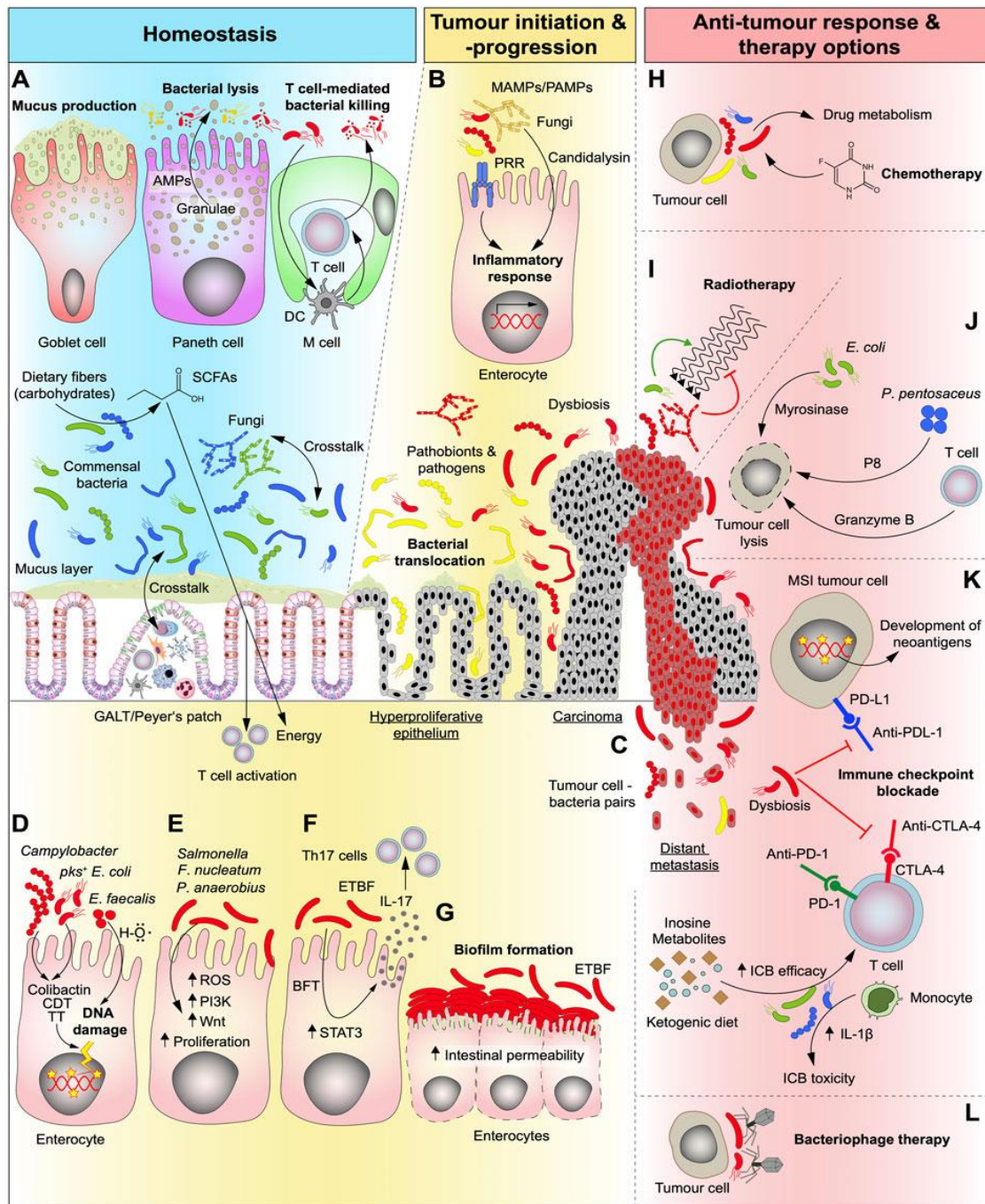
criptas de Lieberkühn, que secretan a la luz del intestino agentes antimicrobianos peptídicos como las  $\alpha$ -defensinas y  $\beta$ -defensinas, cuyo efecto bactericida es responsable de matar a los patógenos oportunistas. Finalmente, tenemos a las células M o enterocitos especializados, que recubren el tejido linfoide afiliado al intestino y cuya función es la captación y el transporte de antígenos desde la luz intestinal, hasta el tejido linfoide asociado con la mucosa intestinal. Los antígenos son capturados por células dendríticas, que se encargarán de presentarlos a las células T, responsables de la destrucción de las células que han sido infectadas o que se encuentran en un proceso tumoral (Silva *et al.*, 2021).

Durante la transformación de tejido normal a maligno, la microbiota sufre una desregulación (disbiosis) y activa varios mecanismos intrínsecos a la célula, lo que promueve la progresión del tumor. La relación entre la progresión tumoral y la disbiosis no ha sido claramente establecida y continúa siendo en la actualidad objeto de una investigación activa. Aun así, los estudios realizados hasta el momento sugieren diferentes mecanismos mediante de los cuales la disbiosis puede influir en la progresión del tumor:

- **Inflamación crónica.** La disbiosis puede desencadenar una respuesta inflamatoria crónica en el tejido, lo que puede promover la progresión tumoral. La inflamación crónica está asociada con el reclutamiento de células inmunes y la liberación de citocinas inflamatorias que pueden favorecer la proliferación y supervivencia de las células tumorales (Figura 6B). Sin embargo, aún se desconocen los detalles moleculares de la relación entre cáncer e inflamación (Silva *et al.*, 2021).
- **Metabolitos y toxinas microbianas.** Algunos metabolitos y toxinas producidos por la microbiota desregulada pueden ser carcinogénicos o promover la proliferación celular anormal. De esta forma, existen bacterias genotóxicas como *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella typhi* o *Enterococcus faecalis* que producen toxinas como la colibactina, la toxina de distensión citoletal, la toxina tifoidea o radicales hidroxilo, que pueden dañar el ADN, alterar la regulación del ciclo celular y favorecer el crecimiento de las células tumorales, los cuales sirven como eventos iniciadores para la transformación maligna. (Silva *et al.*, 2021) (Figura 6 C, D y E).
- **Interferencia con la respuesta inmune antitumoral.** La microbiota desregulada puede afectar la función de las células inmunológicas y la comunicación entre las células del sistema inmunológico y las células tumorales. Esto puede debilitar la respuesta inmune antitumoral y permitir que las células tumorales evadan la detección y destrucción por parte del sistema inmunológico. Una microbiota desregulada por bacterias como la *Salmonella*, *Fusobacterium nucleatum* y *Peptostreptococcus*

*anaerobius* puede interactuar directamente con las células epiteliales e inmunitarias, aumentando las especies reactivas de oxígeno y pudiendo activar las vías de señalización asociadas al CCR, como la fosfatidilinositol 3-quinasa y la Wnt, que participan en la proliferación y supervivencia celular. Además, algunas genotoxinas también pueden regular al alza el transductor de señales y la vía del activador de la transcripción 3 (STAT3) que conduce a la proliferación y activación de células T y, por lo tanto, puede provocar una respuesta inmune Th17 (Silva *et al.*, 2021). (Figura 6 E y F).

- **Alteraciones en el microambiente tumoral.** La microbiota desequilibrada puede afectar la microarquitectura y el ambiente local del tumor. Esto incluye cambios en la composición de las células del estroma tumoral, la vascularización y la disponibilidad de nutrientes, lo que puede promover el crecimiento y la progresión del tumor (Quaglio *et al.*, 2022).



**Figura 6.** Papel que juega la microbiota en estados de homeostasis, así como en los estados de **iniciación y progresión de tumores**. Se ilustra también el papel de la microbiota intestinal en terapias antitumorales convencionales y futuras, algunas de las cuales son discutidas en el texto (**Figura extraída de Silva *et al.*, 2021**).

### 4.3.1. Modelos de desarrollo del CCR

Teniendo en cuenta los mecanismos anteriormente descritos, se han postulado dos modelos mediante los cuales la disbiosis intestinal puede contribuir al desarrollo de CCR.

- Modelo “*Alpha bug*”

Por un lado, el modelo "*Alpha bug*" propone que las bacterias comensales intestinales mutan directa o indirectamente, dando como resultado una cascada de lesiones que promueven la inflamación, la proliferación celular y la formación de toxinas de propiedades específicas (genotoxicidad). En este modelo, las bacterias "*Alpha bugs*", bacterias promotoras del cáncer con determinantes únicos de virulencia y que pueden causar cáncer de colon, como *Bacteroides fragilis* enterotoxigénico (BFE), no solo causan genotoxicidad directa en las células epiteliales intestinales, sino que esto también conduce a una remodelación de la composición de la microbiota del colon (BFE, se ha propuesto como un patógeno clave o impulsor del inicio del CCR). Las respuestas inmunitarias Th17 que promueven el cáncer se obtienen superando a las bacterias comensales que combaten el cáncer, como los lactobacilos y las bifidobacterias (Chattopadhyay *et al.*, 2021).

- Modelo “*Driver-Passenger*”

El modelo “*Driver-Passenger*” es el otro que se menciona. Comienza con una bacteria que desencadena un proceso pro-cancerígeno (conductor) porque tiene las herramientas necesarias para causar daño en el ADN (Alrahawy *et al.*, 2022). Estas bacterias "conductoras", que incluyen *Enterococcus faecalis*, algunas cepas de *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Shigella* y *Salmonella*, están conectadas con las primeras etapas del CCR pero no están presentes en el tejido canceroso avanzado. Estas bacterias "conductoras" tienen la capacidad de alterar el medio ambiente y fomentar la aparición de las llamadas bacterias "pasajeras", que aprovechan este ambiente intestinal alterado para prosperar y ejercer su acción cancerígena. *Fusobacterium nucleatum* y *Streptococcus bovis/gallolyticus* son dos de las bacterias "pasajeras" que se han descubierto (Avril & DePaolo, 2021).

#### 4.4. La microbiota intestinal y su relevancia en la efectividad/toxicidad de terapias antitumorales convencionales.

Actualmente, tanto la radioterapia, como la quimioterapia y la inmunoterapia, son los tratamientos mayormente seleccionados en la lucha contra el cáncer (Figura 6 H, I, K). Diversos estudios muestran como la microbiota intestinal puede actuar como un importante modulador de la terapia antitumoral convencional, desempeñando un doble papel (Shiao *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2021). Por un lado, como consecuencia de su metabolismo, la microbiota intestinal puede incrementar los efectos secundarios y toxicidad asociados al tratamiento. Por otro lado, la microbiota intestinal puede actuar como un potenciador siendo

crucial para la efectividad de la terapia antitumoral (**Fernández et al., 2020; Zhao et al., 2022**).

#### 4.4.1. Quimioterapia y microbiota

Diversos estudios ponen de manifiesto que, el estado en el que se encuentre la microbiota en el momento en el que se administra quimioterapia a un paciente que padece de CCR, supone una ventaja o una desventaja dependiendo del nivel de especies patógenas oportunistas que el paciente presente, ya que dichos patógenos oportunistas pueden metabolizar la medicación anticancerígena, haciéndola menos efectiva, o por el contrario pueden llegar a producir un aumento de la toxicidad del componente quimioterapéutico (**Zhao et al., 2022**). De esta forma, se ha observado como pacientes tratados con 5-fluorouracilo (5-FU)-sorivudina presentaban con el paso de los meses mayores cantidades del género *Clostridium* lo que les producía cuadros gastrointestinales severos y a la larga, disbiosis intestinal lo cual supone un grave problema para la asimilación de fármacos (farmacorresistencia) (**Fernández et al., 2020; Silva et al., 2021**). Por otro lado, algunos estudios demuestran como la inhibición de ciertas actividades enzimáticas bacterianas puede reducir la toxicidad intestinal del agente quimioterapéutico aumentando así su efectividad (**Bhatt et al., 2020**).

#### 4.4.2. Radioterapia y microbiota

Muchos pacientes con cáncer también reciben radioterapia ionizante, la cual es genotóxica para las células tumorales, pudiendo curar ciertos cánceres de forma local. Sin embargo, la radiación ionizante también afecta a células cercanas no irradiadas, fenómeno conocido como efecto *bystander*, produciendo una respuesta sistémica radio-adaptativa, incluyendo inflamación y otras reacciones inmunológicas, así como inestabilidad genómica. Al igual que en el caso de la quimioterapia, la radioterapia puede generar cuadros gastrointestinales severos durante periodos de varios meses. Estudios con pacientes con CCR demuestran que el uso de ciertos probióticos puede reducir la toxicidad gastrointestinal asociada a la radioterapia. Por el contrario, en modelos murinos de CCR, la eliminación de ciertas comunidades fúngicas se asoció con un aumento de la respuesta antitumoral del huésped tras el tratamiento con radioterapia (**Shiao et al., 2021**).

### 4.4.3. Inmunoterapia y microbiota

La inmunoterapia se basa en la modulación del sistema inmune para generar una respuesta antitumoral en el huésped. Uno de los enfoques de inmunoterapia utilizados en el cáncer de colon consiste en el uso de inhibidores de puntos de control inmunológico, como los inhibidores de proteína de muerte celular programada 1 (MP-1) y ligando 1 de muerte celular programada 1 (L1-MP). Estos inhibidores bloquean la interacción entre las proteínas MP-1 en las células T y las proteínas L1-MP en las células cancerosas, lo que evita que las células cancerosas inhiban la respuesta inmunológica. Al bloquear esta interacción, se puede activar y potenciar la respuesta inmunológica contra el cáncer de colon (**Díaz-Carrasco *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2021**).

Los estudios clínicos han demostrado que la inmunoterapia con inhibidores de MP-1/L1-MP puede ser efectiva en un subgrupo de pacientes con cáncer de colon metastásico que presentan ciertas características moleculares. En particular, los tumores que presentan inestabilidad de microsatélites o deficiencia en la reparación de errores del ADN tienen una mayor probabilidad de responder a la inmunoterapia. En estos casos, los inhibidores de MP-1/L1-MP han demostrado una notable eficacia, con respuestas duraderas y mejoría en la supervivencia global. Estos resultados han llevado a la aprobación de ciertos inhibidores de MP-1/L1-MP para el tratamiento del cáncer de colon metastásico con análisis de estabilidad de microsatélites (AIM) o deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (dREE). (**Díaz-Carrasco *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2021**).

Los avances en inmunoterapia han demostrado una respuesta inmune de larga duración en el paciente. Sin embargo, aún tiene ciertas limitaciones debido a las variaciones de respuesta de los distintos pacientes y las diferentes susceptibilidades a los distintos tipos de tumores. Además, algunos inhibidores de puntos de control pueden causar efectos adversos. Se ha observado también que la presencia de determinadas cepas bacterianas en la microbiota de pacientes con CCR sometidos a inmunoterapia, estimula una respuesta terapéutica y previene posibles efectos secundarios, como la colitis. De esta forma, la administración de probióticos se ha asociado con una recuperación de especies bacterianas beneficiosas que ayudan a reforzar la inmunidad de pacientes con CCR sometidos a inmunoterapia.

Existen otros enfoques de inmunoterapia en investigación para el cáncer de colon, como las terapias con células CAR-T (receptores de antígeno quimérico) y las vacunas

terapéuticas, que buscan mejorar aún más la respuesta inmune contra las células cancerosas (Díaz-Carrasco *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2021).

Es importante destacar que el tratamiento del cáncer de colon con inmunoterapia debe ser individualizado y discutido con el médico especialista. Cada paciente y cada caso son únicos, y se deben considerar múltiples factores, como el estadio del cáncer, las características moleculares del tumor y la salud general del paciente, para determinar la idoneidad y la mejor opción terapéutica (American Society of Clinical Oncology, 2018).

#### 4.4.4. Terapias no invasivas basadas en el uso de microbiota intestinal como complemento de terapias convencionales: probióticos y trasplantes de microbiota fecal

Con el fin de reforzar la efectividad de las terapias antitumorales convencionales, se han propuesto varias estrategias terapéuticas entre las que se incluyen por un lado, la complementación de la dieta con probióticos y el uso de medidas exógenas como el trasplante de microbiota fecal (TMF). Algunos estudios sugieren que las modificaciones en la dieta, incluida la mayor ingesta de fibra, pueden reducir la incidencia de cáncer de colon y funcionar en conjunto con los tratamientos tradicionales (Abreu y Abreu *et al.*, 2021).

La FAO y la OMS definen la palabra probiótico como “un microorganismo vivo el cual no es patogénico y que cuando se administra en las correctas concentraciones puede suponer un beneficio para el administrado”. Estudios clínicos demuestran la importancia de complementar las intervenciones y terapias convencionales del CCR con probióticos. La complementación de la ingesta con probióticos en pacientes con CCR se ha asociado con la recuperación de la microbiota y calidad de vida del paciente (Zielińska & Kolożyn-Krajewska, 2018). Entre los probióticos más utilizados están aquellos que provienen del metabolismo del ácido láctico y que representan el 90% de nuestra microbiota intestinal, tales como *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp (Zielińska & Kolożyn-Krajewska, 2018; Gómez-López, 2019; Alrahawy *et al.*, 2022). Además de los probióticos convencionales, la efectividad de probióticos sintéticos ha sido evaluada recientemente en varios modelos preclínicos murinos. Se trata de probióticos en los cuales las bacterias son modificadas para producir proteínas citotóxicas (P8 o mirosinasa) con capacidad para matar las células tumorales directamente o proteínas con capacidad de inhibir la progresión del tumor mediante la modulación de la respuesta inmune (granzima B) (Silva *et al.*, 2021) (Figura 6J).

Por otro lado, con el fin de aumentar la eficacia de los tratamientos antitumorales convencionales, se han implementado medidas exógenas como el Trasplante de Microbiota Fecal (TMF). Se trata de un procedimiento en el que a partir de las heces de un donante sano se trasplanta la microbiota fecal en el interior del tubo digestivo del receptor (paciente enfermo), con el fin de restaurar el equilibrio de bacterias comensales y patógenas. Mediante la reconstrucción del microbioma intestinal, se puede mejorar la eficacia de los tratamientos convencionales y prevenir el desarrollo del CCR (**Kang *et al.*, 2019; Alrahawy *et al.*, 2022**). Un ambiente sano, buena alimentación, y ejercicio, combinadas con esta técnica favorecen a la recuperación de los pacientes. Se trata de un procedimiento seguro, aunque siempre existe un riesgo mínimo de transmisión infecciosa lo cual puede interferir en la efectividad del tratamiento (**American Cancer Society, 2020**). En un estudio reciente, se demostró que el TMF mejoró la respuesta a la inmunoterapia en pacientes con cáncer avanzado de colon. Otros estudios han demostrado que el TMF puede reducir la inflamación y mejorar la función de la barrera intestinal en pacientes con CCR (**Alrahawy *et al.*, 2022; Zhao *et al.*, 2022**).

#### **4.5. Futuros retos**

Conforme la ciencia avanza, surgen nuevos desafíos en el desarrollo de técnicas de diagnóstico y tratamiento del CCR. A continuación, se exponen algunas de las más recientes y novedosas que en un futuro no muy lejano serán aprobados para su uso en humanos.

##### **4.5.1. Bioinformática**

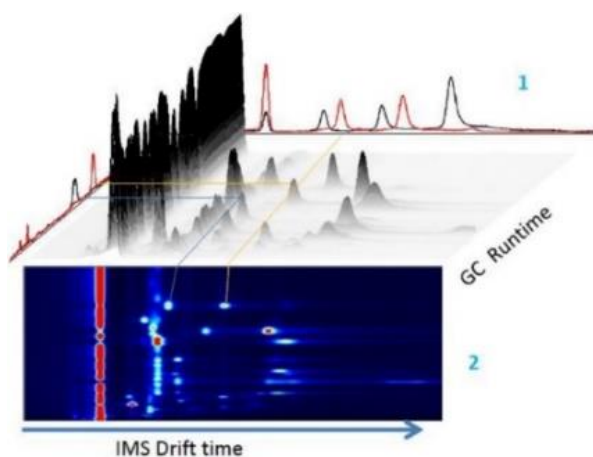
La genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica y metagenómica entre otras, son técnicas analíticas que han permitido avanzar en el conocimiento de la microbiota intestinal. Sin embargo, el análisis de datos multiómicos representa en sí mismo un verdadero desafío. Dicho análisis requiere recursos informáticos y técnicos muy avanzados, así como algoritmos y software sofisticados que permitan procesar grandes cantidades de datos y correlacionar múltiples variables e interacciones. Gracias a estos análisis, en un futuro próximo será posible entender las interacciones biológicas y ambientales específicas que describen el papel del microbioma en el desarrollo del CCR. El uso de técnicas multiómicas en conjunción con el desarrollo bioinformático, conducirán a mejores aplicaciones terapéuticas y biotecnológicas en el contexto del CCR (**Corella & Ordovás, 2018; Cao *et al.*, 2023**).



#### 4.5.2. Biomarcadores microbianos

La microbiota intestinal y sus metabolitos pueden ser usados como marcadores de diagnóstico y progresión del CCR. Estudios recientes sugieren que el análisis del metaboloma de la microbiota intestinal en muestras de heces puede usarse como marcador para diferenciar entre individuos sanos, pacientes con muestras de adenoma y carcinoma, al identificar el enriquecimiento o el agotamiento de poblaciones bacterianas específicas, así como sus metabolitos presentes en las muestras fecales de pacientes (Silva *et al.*, 2021). Entre los metabolitos microbianos usados como marcadores de CCR están los AGCC que como mencionamos previamente son símbolo de una correcta interacción microbiota-huésped. Asimismo, existen bacterias como *Bacteriodes fragillis* que actúan como indicadores de CCR por ser productoras de ácidos grasos omega 6 (proinflamatorios) como el ácido adrenico y el ácido decanoico, los cuales también son detectables en heces (Gutiérrez-Hervás *et al.*, 2019).

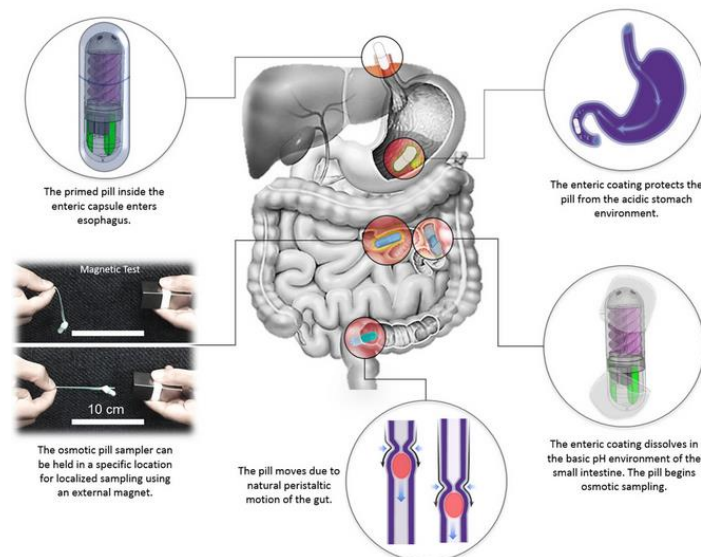
Junto con el análisis del metaboloma fecal, otra técnica empleada en el análisis de marcadores de CCR es el test del compuesto orgánico volátil local o COVL. Se basa en la recolección de moléculas gaseosas producidas por exhalados de aliento, orina y/o heces que reflejan las mismas composiciones y funciones microbianas intestinales. La muestra es posteriormente sometida a cromatografía de gases-espectrometría de masas (Bax *et al.*, 2018; Mozdiak *et al.*, 2019). Los resultados de uno de los primeros estudios realizados con esta técnica ofrecieron una alta sensibilidad y especificidad en la detección de CCR. (Figura 7). El análisis de COVL, por lo tanto, representa una herramienta no invasiva y prometedora para la detección del CCR (Bax *et al.*, 2018; Mozdiak *et al.*, 2019).



**Figura 7. Representación 3D de datos obtenidos de análisis de COVL.** Observamos la cromatografía de gases (arriba) y su correspondiente cromatograma de espectrofotometría de iones o CEI (IMS, por sus siglas en inglés) (debajo) (Figura extraída de Mozdiak *et al.*, 2019).

### 4.5.3. Técnicas utilizadas en el mapeo de la microbiota intestinal

Con el avance de la ciencia surgen nuevos retos con el propósito de hacer el diagnóstico lo menos doloroso e invasivo posible. Un grupo de investigadores de la Universidad de *Tufts* en EEUU, mediante el empleo de una impresora 3D, han creado una cápsula que puede descifrar la composición y población de nuestra microbiota intestinal, pudiendo en un futuro próximo utilizarse como herramienta para la toma de muestras de manera rutinaria. La cápsula se encuentra cubierta por una capa sensible al pH que resiste el ambiente ácido del estómago y solo se disuelve al llegar al intestino, cuyo pH es de naturaleza básica, limitando de esta forma la toma de muestras únicamente a la región intestinal. Asimismo, la píldora está dividida en dos cámaras separadas por una membrana semipermeable. La primera cámara, cuenta con una serie de estructuras helicoidales encargadas de capturar bacterias, mientras que la segunda cámara contiene sal de calcio. La presencia de estas sales genera una diferencia de presión osmótica a través de la membrana semipermeable que separa las cámaras, creando un flujo de agua desde la primera cámara hacia la segunda. La porosidad de la membrana impide el paso de microorganismos que quedan atrapados entre la estructuras helicoidales de la primera cámara. Los microorganismos quedan ordenados en las hélices por orden de captura (de más antiguo a más reciente) lo que permite realizar un mapeo de la microbiota presente en las distintas regiones del intestino. La cápsula contiene un fluorescente que facilita su localización una vez excretada (Nejad *et al.*, 2019) (Figura 8).



**Figura 8. Vista general del funcionamiento de la cápsula que realiza el mapeo de la microbiota intestinal.** La píldora entra en el esófago, al llegar al estómago no es destruida gracias al recubrimiento resistente al ambiente ácido que esta posee. Una vez en el intestino delgado, gracias a su pH básico, la cubierta de la cápsula se disuelve, lo que permite iniciar el mapeo. Los movimientos peristálticos

terminan de facilitar el recorrido de la cápsula a lo largo del intestino (**Figura extraída de Nejad *et al.*, 2019**).

Como hemos podido observar a lo largo de esta revisión, el estudio de la microbiota intestinal y de las patologías asociadas se encuentra en pleno auge. Todavía la ciencia debe avanzar mucho en el entendimiento de la relación entre la microbiota intestinal y el huésped para lograr prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades asociadas con las alteraciones de la microbiota intestinal.

## ***Conclusiones***

1. Una microbiota saludable influye en el estado de salud tanto físico como mental del huésped, contribuyendo incluso a sus estados de ánimo.
2. La disbiosis o pérdida de diversidad microbiana de la microbiota puede deberse a multitud de factores, como el uso de antibióticos, una dieta poco saludable o el estrés.
3. La disbiosis actúa como un indicador temprano en el desarrollo de enfermedades crónicas incluyendo el cáncer.
4. En el caso del CCR, la inflamación crónica representa uno de los factores de riesgo más conocidos ya que puede inducir daños en el ADN celular y aumentar el riesgo de mutaciones, lo que conlleva la aparición de células malignas.
5. La disbiosis de la microbiota intestinal juega un papel importante en la inflamación crónica y se ha asociado con el desarrollo del CCR.
6. Actualmente, se buscan terapias menos invasivas y más seguras (con el menor número posible de efectos secundarios adversos), como alternativa a la terapia antitumoral convencional usada en el tratamiento del CCR. En este sentido, la microbiota intestinal actúa como un importante modulador de la efectividad/toxicidad de la terapia antitumoral convencional.
7. Han surgido nuevos métodos terapéuticos basados en el uso de la microbiota intestinal, tales como la administración de probióticos o el TMF, los cuales han sido avalados como buenos complementos en la terapia antitumoral tradicional usada en el tratamiento de pacientes con CCR.
8. Integrar los datos que informan del estado de la microbiota intestinal en la medicina de precisión, es esencial para la prevención, diagnóstico y tratamiento del CCR.

## *Conclusions*

1. A healthy microbiota influences both the physical and mental health of the host and may even contribute to their moods.
2. Dysbiosis or loss of microbial diversity of the gut microbiota may be caused by several factors, such as the use of antibiotics, an unhealthy diet, or stress.
3. Dysbiosis acts as an early indicator of chronic diseases including cancer.
4. In CRC, chronic inflammation is one of the greatest known risk factors associated with the disease. It can induce cellular DNA damage and increase the risk of genetic changes, leading to the growth of malignant cells.
5. Gut microbiota dysbiosis plays an important role in chronic inflammation and has been associated with the development of CRC.
6. Less invasive and safer therapeutic strategies (with the fewest possible number of side effects) are currently being sought as an alternative to conventional CRC therapy. In this sense, the microbiota acts as an important modulator of the efficacy/toxicity of conventional antitumor therapy.
7. Novel therapeutic strategies based on the use of gut microbiota, such as the administration of probiotics or TFM, have recently emerged. These new approaches have been endorsed as good complements to the traditional antitumor therapy used in the treatment of patients with CRC.
8. Integrating microbial data into precision medicine is essential for the prevention, diagnosis, and treatment of CRC.

## 6. Bibliografía

### Artículos de revista:

- Abreu y Abreu, A.T, Argüello-Arévalo, G.A, Calderón-de-la-Barca, A.M, Carmona-Sánchez, R.I, Consuelo-Sánchez, A. 2021. Fibra dietaria y microbiota, revisión narrativa de un grupo de expertos de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Revista de Gastroenterología de México*, **86**, 287-304.
- Alrahawy, M., Javed, S., Atif, H., Elsanhoury, K., Mekhaeil, K., *et al.* 2022. Microbiome and Colorectal Cancer Management. *The Cureus Journal of Medical Science*, **14(10)**, e30720.
- Al-Rashidi, H.E. 2021. Gut microbiota and immunity relevance in eubiosis and dysbiosis. *Saudi Journal of Biological Sciences*, **29(3)**, 1628-1643.
- Álvarez, J., Real, J. A., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., *et al.* 2021. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, **44(7)**, 519-535.
- Alzahrani, S. M., Doghaither, H. A. A., Al-Ghafari, A. B. 2021. General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (Review). *Molecular and Clinical Oncology*, **15(6)**,271.
- Avril, M., DePaolo, R.W. 2021. "Driver-passenger" bacteria and their metabolites in the pathogenesis of colorectal cancer. *Gut Microbes*, **13(1)**, 1941710
- Baldelli, V., Scaldaferrri, F., Putignani, L., Del Chierico, F. 2021. The Role of Enterobacteriaceae in Gut Microbiota Dysbiosis in Inflammatory Bowel Diseases. *Microorganisms*, **9(4)**, 697.
- Bax, C., Taverna, G., Eusebio, L., Sironi, S., Grizzi, F., *et al.* 2018. Innovative Diagnostic Methods for Early Prostate Cancer Detection through Urine Analysis: A Review. *Cancers (Basel)*, **10(4)**,123.
- Bhatt, A.P., Ervin, S.M., Ramanan, S.V. 2020. Relationship Between the Gut Microbiome and Systemic Chemotherapy. *Digestive Diseases and Sciences*, **65**, 874–884.
- Cao, C., Chen, S., Wang, L., Liu, Z., Han, X. 2023. Using multi-omics to develop new strategies to improve prognosis and immunotherapy outcomes in cancers. *Frontiers in Molecular Biosciences*. **10**, 1190116
- Castañeda-Guillot, C. G. 2020. Microbiota intestinal y trastornos del comportamiento mental. *Scielo*, **92(2)**, 106.
- Castro-Mujica, M. C., Barletta-Carrillo, C. 2018. Síndrome de Lynch: aspectos genéticos, clínicos y diagnósticos. *Scielo*, **38(3)**,265-279
- Chattopadhyay, I., Dhar, R., Pethusamy, K., Seethy, A., Srivastava, T., *et al.* 2021. Exploring the Role of Gut Microbiome in Colon Cancer. *Applied Biochemistry and Biotechnolgy*, **193**,1780–1799.
- Corella, D., Ordovás, J.M. 2018. The role of omics in precision nutrition: strengths and weaknesses. *Nutrición Hospitalaria*.**35(4)**,10-18.
- Crovesy, L., Masterson, D., Rosado, E. L. 2020. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition*, **74(9)**, 1251-1262.
- Dawson, S., O’Hely, M., Jacka, F. N., Ponsonby, A., Symeonides, C., *et al.* 2021. Maternal prenatal gut microbiota composition predicts child behaviour. *EBioMedicine*, **68**, 103400.
- De Arce, E. P., Quera, R., Beltrán, C. J., Madrid, A. M., Nos, P. 2022. Síndrome de intestino irritable en la enfermedad inflamatoria intestinal. ¿Sinergia en las alteraciones del eje cerebro-intestino? *Gastroenterología y Hepatología*, **45(1)**, 66-76.

- De Pessemier, B., Grine, L., Debaere, M., Maes, A., Paetzold, B., et al.** 2021. Gut–Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions. *Microorganisms*, **9(2)**, 353.
- Devall M., Sun, X., Yuan, F., Cooper, G.S., Willis, J. et al.** 2021. Racial Disparities in Epigenetic Aging of the Right vs Left Colon, *Journal of the National Cancer Institute*, **113(12)**, 1779–1782.
- Fernández, L. A., Guarner, F., Maruy, A., Ramírez, J. A., Sdepanian, V. L., et al.** 2020. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **10**, 572912.
- Garza-Velasco, R., Garza-Manero, S.P., Perea-Mejía, L. M.** 2021. Gut microbiota: our fundamental allied. *Educación Química*, **32(1)**, 10.
- Gebrayel, P., Nicco, C., Khodor, S. A., Bilinski, J., Caselli, E., et al.** 2022. Microbiota medicine: towards clinical revolution. *Journal of Translational Medicine*, **20(1)**, 111.
- Gómez-Eguílaz, M., Ramón-Trapero, J.L., Pérez-Martínez L., Blanco, J.R.** 2019. El eje microbiota intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Revista de Neurología*, **68**, 111-117.
- Gómez-López, A.** 2019. Microbioma, salud y enfermedad: probióticos, prebióticos y simbióticos. *Biomédica: Revista del Instituto Nacional de Salud*, **39(4)**, 617-621.
- Gurjao, C., Zhong, R., Haruki, K., Li, Y. Y., Spurr, L. F., et al.** 2021. Discovery and Features of an Alkylating Signature in Colorectal Cancer. *Cancer Discovery*, **11(10)**, 2446-2455.
- Gutiérrez-Hervás, A., García-Sanjuán, S., Gil-Varela, S., Sanjuán-Quiles, Á.** 2019. Relación entre ácidos grasos omega-3/omega-6 presentes en la dieta y enfermedad inflamatoria intestinal: Scoping Review. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*, **23(2)**, 92-103
- Kang, D., Adams, J. B., Coleman, D. M., Pollard, E. L., Maldonado, J. R., et al.** 2019. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Scientific Reports*, **9(1)**, 5821.
- Larrosa, M., Martínez-López, S., González-Rodríguez, L.G., Loria-Kohen, V. De Lucas, B.** 2022. Microbiota-diet interactions: towards personalized nutrition. *Nutricion Hospitalaria*. **39(3)**, 39-43
- Laursen, M.F., Bahl, M.I., Licht, T.R.** 2021. Settlers of our inner surface – factors shaping the gut microbiota from birth to toddlerhood, *FEMS Microbiology Reviews*, **45(4)**, 111-118.
- Moreno-Del Castillo, M. C., Valladares-García, J., Halabe-Cherem, J.** 2018. Microbioma humano. *SciELO*. **61(6)**, 7-19
- Mozdiak, E., Wicaksono, A., Covington, J. A., Arasaradnam, R. P.** 2019. Colorectal cancer and adenoma screening using urinary volatile organic compound (VOC) detection: early results from a single-centre bowel screening population (UK BCSP). *Techniques in Coloproctology*, **23(4)**, 343-351.
- Nejad, H. R., Oliviera, B., Sadeqi, A., Dehkharghani, A., Kondova, I., et al.** 2019. Ingestible Osmotic Pill for In Vivo Sampling of Gut Microbiomes. *Advanced intelligent systems*, **1(5)**, 1900053.
- Niedermaier, T., Gredner, T., Hoffmeister, M., Mons, U., Brenner, H.** 2023. Impact of Reducing Intake of Red and Processed Meat on Colorectal Cancer Incidence in Germany 2020 to 2050—A Simulation Study. *Nutrients*, **15(4)**, 1020.
- Quaglio, A., Grillo, T. G., De Oliveira, E. S. F., Di Stasi, L. C., Sasaki, L. Y.** 2022. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **28(30)**, 4053-4060.
- Rahkola, E., Rautava, S., Hiltunen, H., Ross, C., Lahti, L., Isolauri, E.** 2023. The preterm gut microbiota and administration routes of different probiotics: a randomized controlled trial. *Pediatric Research*. **23(9)**, 227-233.

- Ramadass, B., & Venkatesh, K. 2023. A perspective on gut health: The redox potential and pH. *Gastroenterology, hepatology and endoscopy practice*, **3(1)**, 12-17.
- Rodríguez-Veintimilla, D., Frías-Toral, E. P. 2020. Microbiota Intestinal y Cáncer. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*, **4(1)**, 94-102.
- Rubín-García, M., Martín, V., Vitelli-Storelli, F., Moreno, V., Aragonés, N., *et al.* 2021. Antecedentes familiares de primer grado como factor de riesgo en el cáncer colorrectal. *Gaceta sanitaria*, **36(4)**, 345-352.
- Shiao, S.L., Kershaw, K.M., Limon, J.J., Prince, A.D., Zumsteg, Z.S. 2021. Commensal bacteria and fungi differentially regulate tumor responses to radiation therapy. *Cancer Cell*, **39**, 1202-1213.
- Silva, M. T., Brunner, V., Tschurtschenthaler, M. 2021. Microbiota and Colorectal Cancer: From Gut to Bedside. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, 760280.
- Simpson, C. A., Díaz-Arteche, C., Eliby, D., Schwartz, O., Simmons, J. G., Cowan, C. S. M. 2021. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. *Clinical Psychology Review*, **83**, 101943.
- Song, M., Chan, A. T., Sun, J. 2020. Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, **158(2)**, 322-340.
- Weiss, M., Xavier, J. C., Zimorski, V., Martin, W. 2018. The last universal common ancestor between ancient Earth chemistry and the onset of genetics. *PLOS Genetics*, **14(8)**, e1007518.
- Zhao, M., Jiang, G., Zhou, H., Li, J., Xiang, W., *et al.* 2022. Gut microbiota: a potential target for improved cancer therapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 541–552.
- Zielińska, D., Kolożyn-Krajewska, D. 2018. Food-Origin Lactic Acid Bacteria May Exhibit Probiotic Properties: Review. *BioMed Research International*, **89**, 55-58.

#### Páginas web:

- American Cancer Society. (2020) *Cancer.org*. Recuperado de: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-colon-o-recto/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/senales-y-sintomas.html>
- American Society of Clinical Oncology. (2023). *Cancer.net*. Recuperado de: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/c%C3%A1ncer-colorrectal>
- Observatorio del Cáncer AECC. (2019) *Contra el Cáncer.es*. Recuperado de: <https://observatorio.contraelcancer.es/sites/default/files/informes/canarias/AECC-Canarias19-vdig-optimizada.pdf>

#### Páginas web de figuras:

- Portada

**Gut Microbiota for Health.** 2019. ¿Cómo preservar la diversidad de nuestra microbiota intestinal? Recuperado de: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/como-preservar-la-diversidad-de-nuestra-microbiota-intestinal/>

- Figura 2

BioRender. 2020. *The Multi-Hit Model of Colorectal Cancer*. <https://app.biorender.com/biorender-templates/figures/all/t-5f9847d3b8682300abea2fa7-the-multi-hit-model-of-colorectal-cancer>

## *7. Agradecimientos*

Durante estos cuatro años, este grado me ha hecho crecer como persona, me ha hecho superarme, esforzarme e incluso llegando hasta a límites que no pensé que llegaría nunca, pero también me ha dado tantos buenos momentos que no sabría cómo empezar con estos agradecimientos.

En primer lugar, me gustaría agradecer a la persona que ha confiado ciegamente en mí para realizar este trabajo de fin de grado, gracias, Paula por ser mi tutora y aventurarte en este viaje lleno de curvas y baches conmigo. Por ayudarme a convertir este sueño en realidad, de verdad que no existen tantas palabras en el diccionario para expresar toda la gratitud que tengo hacia tu persona.

Quiero dar las gracias en especial a mis padres, por regalarle a una pequeña yo de 7 años un día de reyes su primer quimicefa. Gracias, papá, por pincharte el dedo para extraer una gota de sangre y que pudiéramos ver glóbulos rojos al microscopio. Gracias, mamá, por ser la mujer fuerte que has sido siempre, ayudarnos e inculcarnos tantos buenos y bonitos valores tanto a mi hermana Natalia como a mí para ser las personas que somos hoy día. A mi hermana Natalia por su paciencia durante épocas de exámenes. Gracias familia, por decirme que siempre luche por mis sueños, estos sueños hoy se han cumplido con este trabajo de fin de grado. Porque sé lo que habéis pasado cuando mis abuelos y mi abuela fueron diagnosticados de cáncer. Este trabajo también va para mis abuelos paternos, que donde estén sé que siempre nos cuidan. A mi abuelo José, por ser fuerte y ganar al cáncer tomándoselo con una filosofía increíble que no mucha gente es capaz de seguir, eres un ejemplo para muchos. Como en mi caso habrá mucha gente que haya perdido a seres queridos a causa de esta horrible enfermedad, este trabajo se lo dedico a ellos también. A quienes padecen de cáncer, a sus familiares y seres queridos, cada letra, coma o punto de este trabajo es para ustedes.

A mi pareja, Christian, gracias por ser mi compañero de vida, por estar en los buenos y malos momentos, estoy deseando ver lo que nos deparará el futuro. A mis amigos de siempre JD, Laura, Melania y Adrián, por brindarme todo vuestro apoyo y preocuparos siempre por mí, os quiero mucho. A mis amigos de biología, por darme tantos buenos momentos durante la carrera y por ser como otra familia para mí porque nos pasamos todo el día en la facultad. Finalmente pero no menos importante, gracias al "excepcional horario de biología" por darme la oportunidad de conocer a tantas maravillosas personas que se han abierto un hueco en mi corazón.