

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

MICROBIOTA, EPIGENÉTICA Y RESPUESTA A MEDICAMENTOS EN EL CÁNCER DE COLON

MICROBIOTA, EPIGENETICS AND DRUG RESPONSE IN COLON CANCER

Cordero García, Eugenia¹ y Serrano Arias, Bruno²

¹Departamento: Farmacología, Toxicología y Farmacodependencia, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1322-8325>. Correo: eugenia.corderogarcia@ucr.ac.cr

²Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9571-0878>. Correo: brunoserranoarias@hotmail.com

Resumen El cáncer de colon es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, en este sentido, a pesar de que se ha reducido la tasa de mortalidad, la incidencia en pacientes jóvenes sigue aumentando. El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica descriptiva de la relación existente entre la microbiota, la epigenética y la respuesta a medicamentos utilizados para tratar el cáncer de colon. Dicha revisión es elaborada a partir de la consulta de las bases de datos disponibles en la plataforma del Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica. El objetivo central de este estudio es entender la relación existente entre la microbiota y la epigenética para así poder usar estos conocimientos en favor de la optimización de la terapia farmacológica y, además, predecir respuestas a medicamentos en el cáncer de colon. Se encontró evidencia que sugiere que el tipo de dieta impacta directamente en la microbiota intestinal, la cual, por su parte, puede tener un efecto pro o anti cancerígeno, dependiendo de las modificaciones epigenéticas dadas por metabolitos de estas bacterias y que pueden modificar la respuesta a la quimioterapia. Se concluye que el cáncer de colon es de origen multifactorial, por lo que se afirma que se ve afectado por eventos genéticos: la dieta, el estilo de vida, la microbiota y sus metabolitos. Finalmente, es promisorio encontrar maneras para asociar concretamente microbiota relacionada con los cambios de respuesta a medicamentos y así optimizar las terapias oncológicas.

Palabras clave: epigenesis genética, microbiota, quimioterapia, probióticos. Fuente: DeCS.

Recibido: 10 junio 2020. Aceptado: 19 Agosto 2020. Publicado: 16 Octubre 2020.

Abstract Globally, colon cancer is one of the main causes of death, although its death rate has decreased, the incidence in young patients is increasing. This research consists in a descriptive bibliographic review of the relationship of the microbiota, epigenetics and the response to drugs used in colon cancer, elaborated from the bibliographic on-line platform (SIBDI) that the University of Costa Rica makes available to researchers. In addition to that, the objective of this study is to understand the relationship between the microbiota and epigenetics to use that knowledge to optimize pharmacological therapy and predict response to colon cancer drugs. Moreover, as a result: evidence was found that supports that the diet impacts directly in the intestinal microbiota and can have pro or anticancer effects depending on the epigenetic modifications given by the metabolites provided by the types of bacteria present in the gut that can modify drug response. Finally, this research concludes that Colon cancer has a multifactorial origin and it can be affected by genetic events, diet, lifestyle, and microbiotas metabolites. It provides promising search for new ways to associate specific bacteria and changes in colon cancer drug response.

Key words: epigenetics, microbiota, chemotherapy, probiotics, prebiotics. Source: DeCS.

GLOSARIO

ADN: ácido desoxirribonucleico
BRCA: cáncer de mama (gen supresor de tumores)
CTLA-4: proteína 4 asociada al linfocito T citotóxico
FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
DNMTi: inhibidores de la metilación del ADN
HDACi: inhibidores de histona deacetilasa
IGF1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1
KRAS: oncogén viral del sarcoma de rata Kirsten
miARN: micro ácido ribonucleico
NF- κ B: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
PD-1: proteína 1 de muerte programada
PD-L1: ligando 1 de muerte programada
PI3K: fosfoinositol 3-quinasas
RNI: intermediarios reactivos de nitrógeno
ROS: especies reactivas de oxígeno
TNF α : factor de necrosis tumoral del alfa
TGF β : factor de crecimiento transformante beta
Th1: linfocitos T cooperadores 1

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, en este sentido, en el año 2018 fue la segunda causa de muerte en Estados

Unidos (1). Ahora bien, la mortalidad por esta causa decreció un 39% entre los años 1990 y 2007, y hoy en día las tasas de mortalidad han llegado a disminuir hasta un 50% (1). Esto se atribuye a que se conoce más sobre prevención, factores de riesgo, detección temprana, manejo y tratamiento de esta enfermedad, por lo que es importante que se siga investigando sobre esta línea para optimizar el manejo de pacientes con esta afección. Por otra parte, estudios retrospectivos de cohorte han demostrado que la incidencia de cáncer de colon está incrementada en personas menores de 50 años y se comenta que la fisiopatología en pacientes jóvenes no tiene que ver tanto con factores genéticos, sino con la acumulación de alteraciones epigenéticas; esto serían los factores ambientales y el estilo de vida a los que está expuesta la población (2, 3, 4).

El cáncer de colon afecta, generalmente, a personas mayores de 60 años, por esto la edad siempre se ha considerado un factor de riesgo (2). Otros factores asociados con el desarrollo de cáncer de colon son el síndrome de Lynch, historial familiar de pólipos adenomatosos, enfermedad inflamatoria intestinal, dieta (incluyendo alto consumo de carnes rojas procesadas, alcohol y bajo consumo de frutas y vegetales, así como el sedentarismo y el fumado) (4).



Otros factores de riesgo incluyen el desarrollo de diferentes tipos de cáncer como el de ovario y mama asociados con mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2 (5).

Existen factores protectores relacionados con el estilo de vida saludable, en este sentido, varios estudios coinciden que una alimentación alta en fibra dietética, frutas y vegetales agregan un factor preventivo e incluso se ven progresos cuando un paciente ya está diagnosticado con cáncer y en el proceso de quimioterapia (6-8). Además, se ha observado que la composición del microambiente tumoral influye directamente en el desarrollo del cáncer (8). Asimismo, se ha podido comprobar que la actividad física reduce el desarrollo primario de tumores, puesto que, al reducir señales celulares inflamatorias que alteran el microambiente tumoral, tiene una función anticancerígena (8-13).

En correspondencia con todo lo anteriormente mencionado, esta investigación posee como objetivos esenciales: entender la relación entre la microbiota y la epigenética, para el subsiguiente empleo de estos conocimientos dentro de la optimización de la terapia farmacológica; y, además, se busca predecir las respuestas a medicamentos en el cáncer de colon.

METODOLOGÍA

El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica descriptiva para brindar información actualizada sobre el papel de la microbiota, epigenética y la respuesta a medicamentos en el cáncer de colon. Esta investigación fue elaborada a partir de información consultada en las bases de datos disponibles en la plataforma del Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica (Engl. J. Med., Clinical Key, Sciencedirect y PubMed). La búsqueda bibliográfica se limitó a artículos publicados a partir de enero 2016 y hasta diciembre 2019. En total se encontraron 68 artículos, de los cuales se utilizaron 64.

Las palabras clave utilizadas para la búsqueda de los artículos incluyen: cáncer de colon, tratamiento del cáncer de colon, inflamación protumoral, inflamación crónica, microbiota intestinal, metabolitos,

regulación epigenética, probióticos, respuesta a medicamentos, microbiota, modulación de la respuesta inmune.

Criterios de inclusión: se incluyeron en la revisión todos los artículos del 2016 al 2019 que incluyera alguna de las palabras clave.

Criterios de exclusión: se excluyeron artículos sobre otros tipos de cáncer, especialmente los que hablaban de cáncer de recto. También artículos específicos de vías de señalización, microbiota e inflamación sobre otras patologías que no fueran de cáncer como enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal (CUCI) y celiaquía.

RESULTADOS

La información más importante acerca del manejo y tratamiento del cáncer de colon es producto de la revisión de información en el SIBDI. En este sentido, se seleccionaron 64 artículos publicados entre el período que va desde enero del 2016 hasta diciembre del 2019. Dichos artículos incluían información de la microbiota, epigenética y/o tratamiento y su respectiva relación con el cáncer de colon.

Desde el punto de vista de diagnóstico, ya se conoce que el cáncer de colon puede iniciar totalmente asintomático y muy rápidamente convertirse en una amenaza para la vida el paciente (14). La evaluación de esta enfermedad se debe abordar en equipos interdisciplinarios en donde figuren radiólogos, oncólogos, patólogos y gastroenterólogos que lleven a cabo el diagnóstico, idealmente, a partir de colonoscopias totales, biopsias y diferentes imágenes médicas. Además de estas intervenciones, es relevante realizar exámenes de laboratorio, así como algunas pruebas genéticas para buscar inestabilidad micro-satelital y "mismatch repair" en donde se pueda identificar síndrome de Lynch (1, 14).

Una vez que ya se ha diagnosticado el tipo específico de cáncer, se debe tener un estadiaje según la clasificación TNM (1, 15, 16). A partir de este momento, se tomarán decisiones clínicas con respecto a la combinación de tratamiento más



apropiado en cada caso particular. Normalmente, se practican colectomías, en las que se remueve el tejido cancerígeno y los ganglios linfáticos, además se utiliza radioterapia; en conjunto con quimioterapia. En etapas más avanzadas del cáncer se realizan resecciones de mayor magnitud y se utiliza terapia neoadyuvante y adyuvante **(1, 17, 18)**. Dentro de las drogas quimioterapéuticas más utilizadas se encuentran capecitabina, leucovorina, 5-Fluorouracilo y oxaliplatino en esquemas como FOLFOX y CAPEOX con una duración del tratamiento de 3 a 6 meses **(19)**. En etapas metastásicas, comúnmente, le agregan anticuerpos monoclonales como bevacizumab o cetuximab inhibidores de la topoisomerasa como el irinotecan y, finalmente, inmunoterapias dirigidas como nivolumab y pembrolizumab **(1)**. Este último tipo de terapia ha tenido un cambio en la forma de abordar cada tipo de tumor con el proceso acelerado de investigación clínica en cáncer, ya que se implementan nuevas técnicas diagnósticas como la biopsia líquida para encontrar biomarcadores específicos del tumor de cada persona, todo ello dirige a la medicina de precisión **(20, 21)**. En este sentido, este abordaje ha tenido buenos resultados en varios tipos de cáncer, incluido el de colon, por lo que nuevos tratamientos e investigaciones apuntan hacia esta tendencia **(22, 23)**.

DESARROLLO DEL CÁNCER DE COLON

Se ha mencionado que tanto la obesidad como la inflamación crónica, apoyada por el sedentarismo y la exposición a agentes mutagénicos, son claros factores de riesgo. Incluso se sabe que además de los clásicos factores determinantes del cáncer, algunas alteraciones epigenéticas, como por ejemplo hipermetilaciones en genes supresores de tumores, están asociadas al desarrollo del cáncer de colon agregando complejidad a esta etiología **(23, 24)**. El modelo de la aparición de mutaciones se compone de tres pasos a saber: iniciación, promoción y progresión. Dicho esto, la primera mutación se refiere a un evento mutagénico irreversible por exposición a sustancias que pueden generar daño en el ADN, radicales libres, radiación, amins heterocíclicas y otros que aparecen debido a desbalances en vías de insulina, glucosa, factor de

crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1 por sus siglas en inglés), y en señalización promedio de citoquinas inflamatorias **(13, 25)**. En segundo lugar, la promoción está caracterizada por alteraciones en la apoptosis celular y mecanismos de defensa inmunológicos que dan como resultado una proliferación desregulada de un grupo de células. En tercer y último lugar: la progresión, la cual evidencia cambios estructurales a nivel de cariotipo, acumulación de mutaciones, desarrollo de neoplasias malignas, invasión y crecimiento metastásico **(23, 24)**.

El epitelio intestinal es un tejido con un constante recambio celular y proliferación continua, esto lo hace susceptible a transformaciones malignas y desregulaciones en vías metabólicas. Existen varios mecanismos moleculares desregulados que provocan estas mutaciones. La primera causa es la inestabilidad genómica que genera activación de oncogenes y desactivación de genes supresores de tumores, la inestabilidad microsatelital es el cambio que se da en el ácido desoxirribonucleico (ADN) de células donde cambian el número de repeticiones de microsatélites que llevan a un fenotipo cancerígeno. La metilación aberrante es otra vía que genera inestabilidad genómica que afecta genes supresores de tumores. Otros ejemplos de que llevan al cáncer colorectal son las mutaciones en el oncogén β -catenina, en el gen TP53, en la vía del factor de crecimiento transformante beta (TGF β), inestabilidad en señalización de vía el oncogén viral del sarcoma de rata Kirsten (KRAS, por sus siglas en inglés) y en la vía de las fosfoinositol 3-quinosas (PI3K, por sus siglas en inglés), todas las cuales regulan procesos críticos en la proliferación celular o supresión de tumores **(26,27)**.

MICROBIOTA, DIETA Y METABOLITOS

La microbiota del tracto gastrointestinal es una diversa comunidad con trillones de bacterias, arqueas, virus, hongos y otros colonizadores. Se estima que existe casi la misma cantidad de bacterias que células en una persona, conteniendo de 1000 a 1150 especies diferentes con aproximadamente 3 millones de genes, y se estima que el metagenoma de estas bacterias cuenta con aproximadamente 100



veces más genes que el genoma humano **(26, 28)**. Principalmente la microbiota se compone de cuatro filos de bacterias, *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria* que componen el 98% de esta en un adulto **(29)**. Lamentablemente, aproximadamente un 80% de la microbiota no se puede cultivar en condiciones de laboratorio por lo que existe mucho por conocer. La microbiota se ve involucrada en la regulación de la motilidad intestinal, regulación del pH, estimulación de la función inmune y metabolismo de nutrientes **(26, 30, 31)**.

Se conoce como *disbiosis* al efecto que puedan generar ciertos factores externos. En este sentido, dichas circunstancias externas pueden contribuir con el avance de perturbaciones dentro de poblaciones microbianas, causando así pérdida de cepas beneficiosas y ocasionando, consecuentemente, que en la microbiota abunden especies directamente relacionadas con patologías. Un ejemplo de ello sería cuando el consumo de antibióticos promueve un desequilibrio en las especies, provocando que bacterias como *C. difficile* florezcan y ocasionen enfermedades e inflamación, ambas consecuencias previamente relacionadas con el cáncer **(23, 32, 33)**.

La dieta aporta enormemente dentro de la salud y el metabolismo de todas las personas; de hecho, estudios epidemiológicos y revisiones sistemáticas han corroborado que el consumo de frutas, vegetales y granos enteros, así como también una hidratación adecuada verdaderamente reducen, en conjunto, el riesgo de cáncer de colon **(34, 35)**. Lo anteriormente dicho confirma que, ciertamente, la dieta también afecta la composición y el metabolismo de la microbiota intestinal, a tal punto, que está vinculada con carcinogénesis debido a la producción de metabolitos como butirato, propionato y acetato, los cuales influyen dentro del sistema inmune, las vías de señalización y la regulación epigenética **(36)**. Inclusive se ha comprobado que vitaminas como la cobalamina, folato, riboflavina, piridoxina y metionina son esenciales dentro de la metilación y otras funciones epigenéticas que mantienen la homeostasis **(23, 30, 37)**.

La fermentación de la fibra dietética resulta en la producción de los metabolitos mencionados, propionato, butirato y acetato **(38)**. Estos ácidos grasos de cadena corta son esenciales para la salud de la mucosa del colon, puesto que, por ejemplo, el butirato se utiliza como fuente energética por los coloncitos **(39, 40)**. La fermentación de carbohidratos es un proceso complejo que puede afectar a varios microorganismos, sobre esto: el simple hecho de reducir la cantidad de carbohidrato y aumentar el consumo de proteína en pacientes obesos causó una reducción en la recolección de butirato en muestras fecales. De esta forma, este hallazgo fue asociado con una reducción de especies productoras de este metabolito como *Roseburia spp* y *Eubacterium rectale* **(39,41)**. En los últimos años se ha buscado encontrar la relación entre las alteraciones de la microbiota y el desarrollo del cáncer colorectal. Se ha notado el papel antiinflamatorio y antineoplásico del butirato, propionato y acetato **(36)**. Siguiendo con lo anterior, investigaciones recientes mencionan que encontrar niveles disminuidos de butirato fecal representa un biomarcador que indica riesgo, progresión y gravedad del cáncer **(39, 42)**.

Aunado a ello, en comparación con personas sanas, los pacientes con cáncer de colon avanzado cuentan con una disminución de bacterias que producen butirato **(42, 43)**. Además, se ha obtenido evidencia experimental que demuestra el efecto como inhibidor de la tumorigénesis que tiene el butirato, mediante múltiples mecanismos, principalmente, por efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, manteniendo la salud de la mucosa gastrointestinal **(41, 44)**.

Se conocen factores que remodelan la microbiota intestinal, los cuales van desde las alteraciones genéticas o epigenéticas hasta el impacto que tiene el estilo de vida, el sedentarismo y el ambiente **(45)**. Todos estos elementos generan una disbiosis que, eventualmente, degenera en un desbalance disparador de respuestas proinflamatorias en el epitelio conduciendo, finalmente, al cáncer esporádico **(46)**. Esto ha llevado a correlacionar especies bacterianas con tipos específicos de cáncer,



ya que, al incrementar metabolitos y endotoxinas en el epitelio, algunas bacterias pueden ser directamente pro carcinogénicas o proliferar como microorganismos oportunistas en el microambiente tumoral, todo esto contribuye con la activación de las vías de señalización inflamatorias que finalmente conducen a cambios moleculares que conducen a la progresión maligna **(30, 37)**.

El papel de la inflamación crónica tiene mucho peso dentro del cáncer colorectal asociado con la colitis, genotoxinas como las especies reactivas de oxígeno (ROS) e intermedios reactivos de nitrógeno (RNI) producidos por las células inflamatorias pueden dañar el ADN de las células epiteliales **(40)**. La inflamación es necesaria para disparar la tumorigénesis, pero, por sí sola o la presencia de bacterias y sus metabolitos no es suficiente, se necesita una relación compleja entre la microbiota intestinal, la inflamación, la genética del paciente y otros factores para que se dé la progresión de un tumor **(47)**.

Además, las citocinas inflamatorias regulan micro ácido ribonucleico (miARN) y otros cambios epigenéticos que pueden silenciar los supresores tumorales y promover la iniciación del tumor. Otras citocinas de las células inflamatorias también inhiben las expresiones génicas relacionadas con la apoptosis, esto lo hacen a través de las rutas de señalización como el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B, por sus siglas en inglés) y activan las vías proliferativas, así como la regulación positiva de la señalización de β -catenina para el desarrollo y la progresión del cáncer **(40, 48)**.

EPIGENÉTICA Y TRATAMIENTO CONTRA EL CÁNCER DE COLON

La investigación en epigenética se ha acelerado en las últimas décadas con el fin de comprender de qué forma las líneas celulares se pueden especializar, expresando una definida gama de genes, y cómo se mantiene esta expresión fenotípica. Las modificaciones epigenéticas son heredables, potencialmente reversibles, y regulan la expresión génica a través de la modificación del ADN posterior

a la replicación, la modificación de la histona posterior a la traducción y la remodelación de la cromatina sin afectar la secuencia de nucleótidos. Aquí empieza la importante regulación según un contexto celular. Se conoce que la epigenética desempeña un rol más en el desarrollo del cáncer, mutaciones en metilasas y desmetilasas del ADN e histonas afectan mecanismos proliferativos o supresores de tumores por medio de regulación de miARN, metilación del ADN y la modificación de histonas **(49, 50)**.

La composición de la microbiota influye directamente dentro de la regulación epigenética, las bacterias metabolizan macronutrientes obtenidos de la dieta y generan metabolitos que, activamente, modifican la actividad de enzimas que regulan procesos epigenéticos, como por ejemplo, el butirato que actúa como inhibidor de histona desacetilasa o modificando la disponibilidad de cofactores necesarios para modificaciones epigenéticas como el folato o colina, que funcionan como donadores de metilo para reacciones de metilación **(51)**. Estas modificaciones resultan en expresión alterada de genes que afectan la respuesta inmune e inflamatoria en las células huésped por medio del receptor tipo Toll 4, el cual se ha asociado ampliamente con la composición de la microbiota intestinal. Por otro lado, efectos inflamatorios en las células huésped son un riesgo de neoplasias, como el cáncer gástrico o colorectal, así como para trastornos no tumorales, como la enfermedad inflamatoria intestinal o la enfermedad celíaca **(50, 52)**.

Conociendo estos sellos distintivos de la epigenética se puede considerar que son un blanco terapéutico con relevancia clínica en el manejo del cáncer. Se puede pensar en hacer uso de inhibidores químicos de la metilación del ADN (DNMTi, por sus siglas en inglés) para reactivar genes supresores de tumores silenciados, junto con el uso de inhibidores de histona deacetilasa (HDACi por sus siglas en inglés), como trichostatina A y trapoxina, seguido del uso de vorinostat (ácido hidroxámico suberoilánilida) que fue una de las primeras terapias de este tipo, aprobadas por FDA **(53)**.



Ahora bien, comprendiendo poco a poco el efecto que tiene la microbiota dentro de la homeostasis, así como en los procesos que regulan la proliferación o supresión de tumores, se puede considerar la posibilidad de desarrollar terapias basadas en la modificación de microorganismos del tracto gastrointestinal. Como muestra de ello, el trasplante fecal, el cual consiste en la transmisión del microbiota intestinal de donantes sanos a receptores poco saludables, a través del tracto digestivo, el objetivo de este trasplante es restablecer la homeostasis. De esta forma, esta intervención ha demostrado eficacia contra infecciones por *Clostridium difficile*. A pesar de ello, esta terapia tiene desventajas, puesto que no se puede asegurar que no ocurran otros desbalances relacionados con las nuevas bacterias y, además, faltan muchos aspectos por esclarecer, por mencionar un ejemplo: detectar claramente las especies bacterianas beneficiosas. Por su parte, una alternativa más simple es la terapia con probióticos, microbios no patógenos, encontrados naturalmente dentro del cuerpo y que son bacterias beneficiosas para mantener la homeostasis en el intestino (4).

Los diferentes probióticos pueden inhibir la carcinogénesis mediante diferentes mecanismos como, la liberación de agentes desintoxicantes, factores antiinflamatorios, compuestos anticancerígenos y ácidos grasos de cadena corta que mejoran la función de barrera intestinal. Por ejemplo, *Clostridium butyricum* y *Bacillus subtilis*, los cuales pueden tener un efecto antitumoral, como ya se ha observado en modelos animales. Además de este primer ejemplo, otro probiótico: *Lactobacillus casei* no solo pudo evitar la aparición de cáncer colorrectal en un modelo de ratón, sino que también restableció la disbiosis intestinal alterada en el cáncer colorrectal. Incluso se ha visto que *L. casei* produce una molécula llamada *ferri-cromo*, la cual ha demostrado que inhibe la progresión del cáncer de colon mediante la apoptosis mediada por la vía de la quinasa N-terminal. Asimismo, los prebióticos son otra estrategia terapéutica, en este sentido son sustratos como la inulina u oligofructosa que refuerzan selectivamente el crecimiento y la actividad de bacterias con efectos deseados. Una

característica prometedora de los prebióticos en la inhibición de los cánceres de una manera dependiente del microbioma que también se ha demostrado consistentemente en los estudios en modelos animales (31,40).

Varios autores concluyen que la dieta es el factor más influyente dentro de los elementos que remodelan la microbiota intestinal, ya que ha demostrado que alteraciones inducidas por el ácido desoxicólico promueven carcinogénesis, este es un metabolito secundario de los ácidos biliares que incrementa con dietas que contengan carne roja, carne procesada, mantequilla, alimentos fritos, productos lácteos con alto contenido de grasa y azúcares refinadas (4, 54, 55).

La fibra dietética es una fuente importante de metabolitos bacterianos beneficiosos, las bacterias fermentan polisacáridos como celulosa, almidón, pectinas y lignina. Se cuenta con evidencia científica que certifica el impacto de la dieta dentro del cáncer de colon, ya que en varios estudios transformaron la alimentación en poblaciones que usualmente tenían un alto consumo de fibra por dietas con alto contenido de grasa, carnes y azúcares procesadas que demostraron cambios en menos de dos semanas en la microbiota y evidenciaron un camino en los niveles de ácidos grasos de cadena corta como butirato, ellos relacionados con alteraciones epigenéticas a nivel de la mucosa; además de la aparición de otros biomarcadores de cáncer de colon (56, 57).

RESPUESTA A MEDICAMENTOS

Estos hallazgos abren oportunidades en las cuales se analiza la microbiota como biomarcador predictivo y de pronóstico en la prevención y combate del cáncer, lo que eventualmente optimizaría las terapias y reduciría los efectos adversos del tratamiento. Además, evidencia reciente sugiere que la microbiota ayuda a mediar la respuesta frente a agentes quimioterapéuticos como el 5-Fluorouracilo, ciclofosfamida, gemcitabina y oxaliplatino afectando su metabolismo, inmunomodulación y degradación enzimática. Siguiendo con lo anterior, en ratones con cáncer inducido tratados con antibióticos, las células



derivadas de tumores mieloides infiltrantes respondieron mal al tratamiento quimioterapéutico, lo que resultó en una producción deficiente de especies reactivas de oxígeno y citotoxicidad reduciendo su efectividad anticancerígena. En adición a esto, el metabolismo del irinotecán se ve afectado por la actividad de la microbiota, reduciendo sus efectos adversos. Esto se debe a que el irinotecán es una prodroga y su metabolito activo es glucuronizado por enzimas hepáticas, un producto inactivo. Al llegar al intestino, a través de la excreción biliar, las bacterias lo hidrolizan de nuevo en su metabolito activo, generando por daño intestinal y diarrea severa. La administración de un inhibidor selectivo bacteriano podría prevenir esta reactivación en el intestino y reducir su toxicidad, lo que ilustra un enfoque para modificar las actividades microbianas y para reducir los efectos adversos de los agentes quimioterapéuticos. *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son probióticos ampliamente utilizados en la actualidad. De hecho, hay estudios que demuestran consistentemente que estos tienen efecto dentro de la prevención de la toxicidad intestinal en pacientes tratados con cisplatino (38, 56).

En humanos y ratones con cáncer de colon en etapas avanzadas y que fueron tratados con ciclofosfamida se encontró que este fármaco depletó las poblaciones de células T reguladoras y favoreció la respuesta inmune de memoria por medio de la reactivación linfocitaria hacia un perfil Th1 por medio de la translocación de algunos componentes de la microbiota intestinal hacia los ganglios linfáticos secundarios evitando así la progresión de la enfermedad. Además, en casos en que las terapias están basadas en platinos, la translocación de bacterias como *Lactobacillus johnsonii* y *Enterococcus hirae*, de igual forma, potencia la respuesta a la quimioterapia, evitando la desactivación de las sustancias citotóxicas, provocadas por alteraciones en la microbiota intestinal, evidenciando, finalmente, que estos son puntos clave para dentro del éxito de una terapia farmacológica (50, 56).

La radioterapia también se ve afectada y a la vez que esta impacta a la microbiota intestinal, está bien

establecido que la efectividad antitumoral de la radiación radica en el efecto que esta tenga activando el sistema inmune, modulando la muerte celular y atrayendo citoquinas y linfocitos CD8+ y CD4+ hacia células tumorales (58). En este sentido, modelos animales han proporcionado evidencia de que la microbiota puede aumentar su susceptibilidad hacia la activación inmunológica producida por la radioterapia al estar presentes cierto tipo de bacterias relacionadas con la expresión del factor de necrosis tumoral del alfa (TNF α), y las interleucinas IL-1 β e IL-6 (59, 60).

Finalmente, la respuesta a la inmunoterapia puede ser alterada por las bacterias colonizadoras del intestino, de hecho, conviene subrayar que estudios prospectivos han demostrado que la administración de cultivos bacterianos vivos a pacientes, antes del uso de terapias dirigidas hacia los puntos de chequeo, resultan beneficiosos pues mejoran la respuesta de estos pacientes, todo esto acompañado de un cambio en la alimentación. Más aun, dos estudios recientes sostienen que al utilizar *L. acidophilus* como probiótico se promueve el efecto antitumoral en pacientes tratados con inhibidores de puntos de chequeo. Otra diana inmunológica es el antígeno 4 asociado a los linfocitos T anti-citotóxicos (CTLA-4, por sus siglas en inglés) y la respuesta a la terapia debido a alteraciones de la microbiota. En un modelo de melanoma subcutáneo en ratones con terapia anti-CTLA-4 que responden pobremente a esta terapia, la restauración de la microbiota con *B. thetaiotaomicron* y *B. fragmentis* en estos ratones empobrecidos aumentó la eficacia de la terapia anti-CTLA-4 al inducir la maduración de las células dendríticas en los tumores y la respuesta Th1 en los ganglios linfáticos alrededor del tumor (4, 59).

Ahora bien, en el caso del ligando de proteína de muerte celular programada 1 (PD-L1) es pertinente mencionar que no afecta la barrera intestinal. Sin embargo, la microbiota juega un papel destacado en la eficacia del bloqueo del inhibidor del punto de control inmunitario PD-L1. En diferentes tipos de tumores se correlacionan ciertos microorganismos como *Bifidobacterium* con una mayor infiltración de células T CD8 + en el tejido tumoral y una menor



progresión de los tumores, concluyendo que la interacción PD-L1/PD-1 se ve reforzada por la presencia de estos probióticos. La inmunoterapia también se ha venido utilizando en cáncer de colon, por lo que también se podría presumir una sinergia entre probióticos y la terapia dirigida (4, 56, 59, 61, 62).

Finalmente, se ha estudiado si la microbiota puede funcionar como biomarcador diagnóstico, identificando poblaciones microbianas asociadas y específicas de pacientes con cáncer colo-rectal, se relaciona una mayor abundancia de *Bacteroides*, *Roseburia*, *Ruminococcus* y *Oscilobacter* en muestras de mucosa de pacientes con cáncer, en comparación con los controles sanos (63, 64). Al analizar el perfil de los pacientes con este tipo de cáncer, se observa una alta heterogeneidad interindividual lo que no permite que se pueda indentificar a un solo agente como el principal causante de esta enfermedad. En un metaanálisis de metagenogramas en cáncer de colon se descubrieron marcadores genéticos asociados con los microbios típicos de este tipo de cáncer. Dados estos hallazgos, la microbiota fecal se ha investigado más a profundidad como un biomarcador no invasivo para la detección y predisposición de cáncer de colon. En un estudio cohorte de 170 pacientes y 200 sujetos sanos de control de la presencia de *F. nucleatum* en muestras fecales se identificó como un biomarcador potencial específico para la aparición de cáncer de colon. Tal enfoque ofrece una promesa significativa de incorporación a la práctica clínica habitual para ayudar al diagnóstico. Esta herramienta pronóstica necesita más investigación para validar su utilidad clínica (37, 56).

CONCLUSIONES

El cáncer de colon es un fenómeno complejo de origen multifactorial: los eventos genéticos tienen un papel relevante, asimismo, la dieta es un elemento importante dentro del desarrollo de procesos malignos; puesto que altera la microbiota intestinal, la cual está relacionada con la producción de metabolitos que alteran enzimas encargadas de la regulación epigenética y que dan como resultado procesos malignos. Hablar de epigenética añade

complejidad al estudio de los procesos cancerosos, por lo que conocer a fondo los mecanismos y los factores fundamentales del cáncer permite utilizar estos sistemas de regulación para diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de colon. Ahora bien, el desafío se encuentra en descifrar de qué forma estas alteraciones genómicas culminan en una transformación maligna y cómo pueden ser objeto de una ganancia terapéutica, utilizando probióticos y prebióticos para optimizar terapias.

CONFLICTO DE INTERESES

En esta publicación no se presentó ningún conflicto de interés.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Esta investigación fue financiada con fondos públicos, los cuales en su totalidad provenían de la Universidad de Costa Rica, Facultad de Farmacia.

BIBLIOGRAFÍA.

1. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer (NCCN Guidelines). Disponible en: <https://www.nccn.org/professionals/default.aspx>. 2018. Consultado: el 23 de noviembre 2019.
2. Dynamed. Joung Y, Aird W. Colorectal Cancer. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T113642>. 2018. Consultado: 23 de noviembre 2019
3. Helmkink BA, Khan M, Hermann A, Gopalakrishnan V, Wargo J A. The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nat Med*. 2019 Mar; 25(3): 377-388.
4. Saus E, Iraola-Guzmán S, Willis JR, Brunet-Vega A, Gabaldón T. Microbiome and colorectal cancer: Roles in carcinogenesis and clinical potential. *Mol Aspects Med*. 2019 Oct; 69(1): 93-106.
5. UpToDate. Finlay A. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors. Disponible en: <https://www.uptodate.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors?search=Colorectal%20cancer:%20Epidemiology,%20risk%20factors,%20and%20prot>



- ective%20factors&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=12019. 2019. Consultado: 23 de noviembre 2019.
6. Orlich MJ, Singh PN, Sabaté J, Fan J, Sveen L, Bennett H, et al. Vegetarian Dietary Patterns and the Risk of Colorectal Cancers. *JAMA Intern Med.* 2015 May; 175(5):767-776.
 7. Lee SY, Yeom S-S, Kim CH, Kim HR. Nutritional risk screening score is associated with omission of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *Am J Surg.* 2020 Feb; 219(2): 1-6.
 8. Rangul V, Sund ER, Mork PJ, Røe OD, Bauman A. The associations of sitting time and physical activity on total and site-specific cancer incidence: Results from the HUNT study, Norway. *PLOS ONE.* 2018 Oct; 13(10): 1-14.
 9. Mahmood S, Maclnnis RJ, English DR, Karahalios A, Lynch BM. Domain-specific physical activity and sedentary behaviour in relation to colon and rectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2017 Dic; 46(6): 1797-1813.
 10. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ.* 2016 Ago; 1-10.
 11. Zimmer P, Oberste M, Bloch W, Schenk A, Joisten N, Hartig P, et al. Impact of aerobic exercise training during chemotherapy on cancer related cognitive impairments in patients suffering from acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome — Study protocol of a randomized placebo-controlled trial. *Contemp Clin Trials.* 2016 Jul; 49(2): 1-5.
 12. Maman S, Witz IP. A history of exploring cancer in context. *Nat Rev Cancer.* 2018 Jun; 18(6): 359-376.
 13. Koelwyn GJ, Quail DF, Zhang X, White RM, Jones LW. Exercise-dependent regulation of the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer.* 2017 Set 25; 17(10):620-632.
 14. ELSEVIER. Colorectal cancer Clinical Overveiw. Disponible en: https://www-clinicalkey-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-a75f93df-f8a5-4c75-8cc8-13203e6252c8. 2019. Consultado: el13 de noviembre 2019.
 15. Dynamed. Joung Y, Aird W Colorectal Cancer Diagnosis and Staging. Disponible en: <https://www.dynamed.com/evaluation/colorectal-cancer-diagnosis-and-staging>. 2018. Consultado: el 13 de noviembre 2019.
 16. UpToDate. Finlay A. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. Disponible en: https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer?search=Clinical%20presentation,%20diagnosis,%20and%20staging%20of%20colorectal%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. 2019. Consultado: el 13 de noviembre 2019.
 17. UpToDate. Rodriguez MA, Grothey A. Overview of the management of primary colon cancer. Disponible en: https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/overview-of-the-management-of-primary-colon-cancer?search=Overview%20of%20the%20management%20of%20primary%20colon%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. 2019. Consultado: el 13 de noviembre 2019.
 18. Babaei M, Balavarca Y, Jansen L, Lemmens V, van Erning FN, van Eycken L, et al. Administration of adjuvant chemotherapy for stage II-III colon cancer patients: An European population-based study: Adjuvant chemotherapy of colon cancer in Europe. *Int J Cancer.* 2018 Abr; 142(7): 1480-1489.
 19. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Mar 29; 378(13): 1177-1188.
 20. Deng X, Nakamura Y. Cancer Precision Medicine: From Cancer Screening to Drug Selection and Personalized Immunotherapy. *Trends Pharmacol Sci.* 2017 Ene; 38(1): 15-24.
 21. Sathyanarayanan V, Neelapu SS. Cancer immunotherapy: Strategies for personalization and combinatorial approaches. *Mol Oncol.* 2015 Dic; 9(10): 2043-2053.



22. Kaleta-Richter M, Kawczyk-Krupka A, Aebisher D, Bartusik-Aebisher D, Czuba Z, Cieślak G. The capability and potential of new forms of personalized colon cancer treatment: Immunotherapy and Photodynamic Therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019 Mar; 25(5): 253-258.
23. Seidel DV, Azcárate-Peril MA, Chapkin RS, Turner ND. Shaping functional gut microbiota using dietary bioactives to reduce colon cancer risk. *Semin Cancer Biol.* 2017 Oct; 46(15): 191-204.
24. Fouad YA, Aanei C. Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res.* 2017 May; 7(5): 1016-36.
25. Egan B, Hawley JA, Zierath JR. SnapShot: Exercise Metabolism. *Cell Metab.* 2016 Ago 9; 24(2): 342-342.
26. Grazioso TP, Brandt M, Djouder N. Diet, Microbiota, and Colorectal Cancer. *iScience.* 2019 Nov 22; 21(1): 168-187.
27. Raskov H, Søby JH, Troelsen J, Bojesen RD, Gögenur I. Driver Gene Mutations and Epigenetics in Colorectal Cancer. *Ann Surg.* 2020 Ene; 271(1): 75-85.
28. Barrett M, Hand CK, Shanahan F, Murphy T, O'Toole PW. Mutagenesis by Microbe: the Role of the Microbiota in Shaping the Cancer Genome. *Trends Cancer.* 2020 Abr; 6(4): 277-287.
29. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyutu H, Sasikala M, Reddy ND. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015 Ago 7; 21(29): 8787-8803.
30. Serban DE. Gastrointestinal cancers: Influence of gut microbiota, probiotics and prebiotics. *Cancer Lett.* 2014 Abr; 345(2): 258-270.
31. Zhang Z, Tang H, Chen P, Xie H, Tao Y. Demystifying the manipulation of host immunity, metabolism, and extraintestinal tumors by the gut microbiome. *Signal Transduct Target Ther.* 2019 Oct 12; 4(41): 1-34
32. Blaser MJ. Fecal Microbiota Transplantation for Dysbiosis - Predictable Risks. *N Engl J Med.* 2019 Nov; 381(21): 2064-2066.
33. Cani PD, Jordan BF. Gut microbiota-mediated inflammation in obesity: a link with gastrointestinal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 May 29; 15(11): 671-682.
34. Yao Y, Suo T, Andersson R, Cao Y, Wang C, Lu J, et al. Dietary fibre for the prevention of recurrent colorectal adenomas and carcinomas. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003430.pub2>. 2017. Consultado: el 1 de mayo 2020.
35. Winkels RM, Heine-Bröring RC, van Zutphen M, van Harten-Gerritsen S, Kok DE, van Duijnhoven FJ, et al. The COLON study: Colorectal cancer: Longitudinal, Observational study on Nutritional and lifestyle factors that may influence colorectal tumour recurrence, survival and quality of life. *BMC Cancer.* 2014 Dic; 14(1): 374.
36. Huang J-F, Zhao Q, Dai M-Y, Xiao X-R, Zhang T, Zhu W-F, et al. Gut microbiota protects from triptolide-induced hepatotoxicity: Key role of propionate and its downstream signalling events. *Pharmacol Res.* 2020 May; 155(45): 104752.
37. Wong SH, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Nov; 16(11): 690-704.
38. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 2014 May; 5(3611): 1-11.
39. O'Keefe SJD. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 Dic; 13(12): 691-706.
40. Kang M, Martin A. Microbiome and colorectal cancer: Unraveling host-microbiota interactions in colitis-associated colorectal cancer development. *Semin Immunol.* 2017 Ago; 32(2): 3-13.
41. Greer JB, O'Keefe SJ. Microbial Induction of Immunity, Inflammation, and Cancer. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2010.00168/abstract>. 2011. Consultado:



el 9 de julio 2020.

42. Hu Y, Le Leu RK, Christophersen CT, Somashekar R, Conlon MA, Meng XQ, et al. Manipulation of the gut microbiota using resistant starch is associated with protection against colitis-associated colorectal cancer in rats. *Carcinogenesis*. 2016 Abr; 37(4): 366-75.
43. Wang T, Cai G, Qiu Y, Fei N, Zhang M, Pang X, et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J*. 2012 Feb; 6(2): 320-329.
44. Vipperla K, O'Keefe SJ. Diet, microbiota, and dysbiosis: a 'recipe' for colorectal cancer. *Food Funct*. 2016 Abr; 7(4): 1731-1740.
45. Gagnière J, Raisch J, Veziat J, Barnich N, Bonnet R, et al. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2016 Ene 14; 22(2): 501-518.
46. Meng C, Bai C, Brown TD, Hood LE, Tian Q. Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2018 Feb; 16(1): 33-49.
47. Cho M, Carter J, Harari S, Pei Z. The Interrelationships of the Gut Microbiome and Inflammation in Colorectal Carcinogenesis. *Clin Lab Med*. 2014 Dic; 34(4): 699-710.
48. Dmitrieva O, Grivennikov SI. Microbiota and cancer: a complex equation with a lot of exciting unknowns. *Semin Immunol*. 2017 Ago; 32(1): 1-2.
49. Cavalli G, Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature*. 2019 Jul; 571(7766): 489-499.
50. Yang T, Owen JL, Lightfoot YL, Kladde MP, Mohamadzadeh M. Microbiota impact on the epigenetic regulation of colorectal cancer. *Trends Mol Med*. 2013 Dic; 19(12): 714-725.
51. Bultman SJ. Molecular Pathways: gene-Environment interactions regulating dietary fiber induction of proliferation and apoptosis via butyrate for cancer prevention. *Clin Cancer Res*. 2014 Feb 15; 20(4): 799-803.
52. Berdasco M, Esteller M. Clinical epigenetics: seizing opportunities for translation. *Nat Rev Genet*. 2019 Feb; 20(2): 109-127.
53. Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet*. 2016 Ago; 17(8): 487-500.
54. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017 Set; 9(9): 1021.
55. Cao H, Xu M, Dong W, Deng B, Wang S, Zhang Y, et al. Secondary bile acid-induced dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis: Bile acid, dysbiosis and CRC. *Int J Cancer*. 2017 Jun 1; 140(11): 2545-2556.
56. Montalban-Arques A, Scharl M. Intestinal microbiota and colorectal carcinoma: Implications for pathogenesis, diagnosis, and therapy. *EBioMedicine*. 2019 Oct 1; 48(63): 648-655.
57. Rodríguez-Cabezas ME, Concha A, Redondo L, Zarzuelo A. Dietary fiber down-regulates colonic tumor necrosis factor and nitric oxide production in trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitic rats. *Am Soc Nutr Sci*. 2002 Ago; 2(2): 31-66.
58. Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2013 Feb; 105(4): 256-265.
59. Cogdill AP, Gaudreau PO, Arora R, Gopalakrishnan V, Wargo JA. The Impact of Intratumoral and Gastrointestinal Microbiota on Systemic Cancer Therapy. *Trends Immunol*. 2018 Nov; 39(11): 900-920.
60. Rieckmann T, Tribius S, Grob TJ, Meyer F, Busch C-J, Petersen C, et al. HNSCC cell lines positive for HPV and p16 possess higher cellular radiosensitivity due to an impaired DSB repair capacity. *Radiother Oncol*. 2013 May; 107(2): 242-246.
61. Wayteck L, Breckpot K, Demeester J, De Smedt SC, Raemdonck K. A personalized view on cancer immunotherapy. *Cancer Lett*. 2014 Set; 352(1): 113-125.
62. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2017 Mar 4; 8(2):172-184.
63. Wu S, Rhee K-J, Albesiano E, Rabizadeh S, Wu X, Yen HR, et al. A human colonic commensal



promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. Nat Med. 2009 Sep; 15(9): 1016-1022.

64. Chung L, Thiele Orberg E, Geis AL, Chan JL, Fu K, DeStefano Shields CE, et al. Bacteroides fragilis Toxin Coordinates a Pro-carcinogenic Inflammatory Cascade via Targeting of Colonic Epithelial Cells. Cell Host Microbe. 2018 Feb 14; 23(2): 203-214.

CORRESPONDENCIA

Cordero García, Eugenia.

Correo: eugenia.corderogarcia@ucr.ac.cr

**Para publicar en esta
Revista visite:
[https://revistas.ucr.ac.cr/index.
php/medica](https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica)**

