

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



Microbioma, microbiota y cáncer

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2018.02.1

Esther Molina Montes

Grupo de Epidemiología Genética y Molecular, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

Biografía

Esther Molina, doctora en Farmacia/Química por la Universidad de Granada (CSIC), Lda. en Farmacia, Lda. en Ciencia y Tecnología de los Alimentos, y Experta Universitaria en Epidemiología por la Escuela Andaluza de Salud Pública. Durante 2008-2015 fue investigadora postdoctoral del CIBER de Epidemiología y Salud Pública, participando en estudios sobre la relación dieta-cáncer en el marco del Estudio Europeo sobre Nutrición y Cáncer (EPIC), un estudio de cohorte de más de 500.000 personas seguidas durante más de 20 años desde su reclutamiento. Actualmente es investigadora postdoctoral del grupo de Epidemiología Genética y Molecular (GMEG) en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). En el marco del estudio PanGenEU, un estudio caso-control sobre cáncer de páncreas de 2.500 casos y controles, está participando en un estudio sobre la asociación entre microbioma oral e intestinal y riesgo de desarrollar cáncer de páncreas.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

El microbioma humano, compuesto principalmente por bacterias, ha cobrado en los últimos años gran interés debido a los resultados de varios estudios que apoyan que la microbiota puede afectar el riesgo de desarrollar cáncer, así como la respuesta al tratamiento durante la enfermedad. Muchos aspectos sobre la relación microbioma y cáncer son aún desconocidos y requieren ser investigados.

Summary

The human microbiome, composed mainly of bacteria, has gained interest in cancer research in recent years due to numerous studies demonstrating that microbes can affect cancer risk as well as response to cancer treatment. There are, however, several unknown issues regarding the microbiome and cancer link to be investigated.

El microbioma humano es el conjunto de genes de los organismos microscópicos (microorganismos) presentes en nuestro organismo. Este conjunto de microorganismos se denomina microbiota, y está integrada principalmente por bacterias, virus y hongos. En general, el microbioma humano bacteriano es predominante y de mayor influencia sobre la salud. Más de cien mil billones (10^{14}) de bacterias habitan en el organismo humano, siendo este número incluso 10 órdenes de magnitud mayor al número de

nuestras células (10^{13}). Si bien no se han logrado estimar con exactitud estas cifras, hoy en día se conoce que millones de bacterias están jugando un papel esencial en la regulación de numerosos procesos fisiológicos. Entre estos procesos, cabe destacar la actividad de las enzimas digestivas, la síntesis de vitaminas del complejo B, la interacción con el sistema inmunológico, o la protección frente a organismos patógenos, entre otros (1).

El microbioma total está constituido por la microbiota del tracto gastrointestinal, nasofaringe, piel, vagina, etc., ya que existen microorganismos en todos los órganos y sistemas del cuerpo humano. En el intestino, la microbiota del colon y recto se caracteriza por ser la más numerosa y diversa, con una densidad microbiana que supone hasta 1-2 kg de nuestro peso corporal y más de mil especies diferentes (2). Todas ellas determinan la diversidad y características de la microbiota personal. Las principales bacterias corresponden a tres grandes familias: Firmicutes (gram-positivos), Bacteroidetes (gram-negativos) y Actinobacterias (gram-positivos). A pesar de que la microbiota del intestino es estéril en el momento del nacimiento, este órgano se coloniza completamente durante el primer año de vida y continúa modulándose y estabilizándose a lo largo de la vida (1). Por tanto, la composición de la microbiota intestinal depende no sólo de factores endógenos (tipo genéticos), sino también de diversos factores exógenos (ambientales) como la dieta y los estilos de vida. Los cambios en la composición de la

microbiota intestinal inducidos por algunos de estos factores pueden llevar a un estado denominado de "disbiosis" cuando la comunidad bacteriana comensal o beneficiosa se daña, potenciándose el estado inflamatorio individual, y aumentando por consiguiente el riesgo de padecer enfermedades como cáncer. Así, una dieta pobre en fibra y rica en carnes se ha relacionado con una microbiota intestinal que carece de bacterias metabolizadoras de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que se producen en el intestino grueso cuando la fibra vegetal es fermentada por estas bacterias. Estos AGCC son metabolitos beneficiosos para la salud y para la prevención del cáncer (3). Otros inductores de disbiosis son la obesidad, el tabaco, y el estrés, siendo todos ellos reconocidos factores de riesgo para desarrollar cáncer. Los prebióticos (ingrediente alimentario no digerible) y probióticos (suplemento alimentario microbiano vivo) podrían revertir la disbiosis intestinal (3), si bien las evidencias sobre su potencial efecto beneficioso para la prevención de enfermedades son aún limitadas.

Tradicionalmente, la identificación y cuantificación de la microbiota humana se ha llevado a cabo mediante el cultivo *in vitro* de las bacterias, caracterizando posteriormente las especies microbianas. Sin embargo, no ha sido posible explorar toda la diversidad del microbioma humano con estas técnicas. La aparición de las estrategias de secuenciación masiva de ADN ha permitido conocer muchas de las cepas "incultivables". Estas técnicas consisten en la identificación del ARN ribosomal de las bacterias o bien de todos sus genes (4). Las secuencias específicas de ARN ribosomal permiten la identificación de cada bacteria y su cantidad, y la secuenciación del genoma completo de todas las bacterias de la comunidad permite, además, caracterizar cada bacteria en profundidad.

Ya existían evidencias de que la microbiota podía influir sobre el desarrollo de cáncer. Por ejemplo, la bacteria *Helicobacter pylori*, presente en la microbiota del estómago de

algunas personas, puede aumentar el riesgo de padecer cáncer de estómago. Otros ejemplos son el virus del papiloma humano (HPV) en el cáncer de cérvix y el virus de la hepatitis C (HBC) en el cáncer hepático. Recientemente, a través de la secuenciación de ARN ribosomal en muestras de heces de pacientes diagnosticados de cáncer de colon y de personas sanas se ha demostrado que bacterias como *Fusobacterium* están implicadas en el desarrollo de este cáncer (5). Estas bacterias generan una disbiosis intestinal y, como consecuencia, inflamación y proliferación de las células cancerosas (6). Por el contrario, otras bacterias como *Bifidobacterium*, protegen frente al desarrollo de cáncer a través de la estimulación de la actividad inmunológica (células T y macrófagos), e incluso parecen tener capacidad para reducir el crecimiento del tumor (5,6). Algunos estudios experimentales recientes también han puesto de manifiesto que la administración de determinados antibióticos junto al tratamiento de quimioterapia (medicamentos para el tratamiento del cáncer) puede tener como resultado una disminución de la supervivencia, o bien, aumentar la eficacia de los tratamientos (5).

La inflamación como respuesta inmunológica ante la presencia de bacterias que promueven el desarrollo de cáncer es el mecanismo más aceptado para explicar la relación microbioma-cáncer (6). El hecho de que la efectividad de los tratamientos de quimioterapia dependa de la presencia de determinadas bacterias también se basa en este mecanismo (5,6). No obstante, aún se desconocen



muchos aspectos sobre la relación entre microbioma y cáncer, tales como qué especies de microorganismos permitirían diagnosticar un cáncer en una fase más temprana o prevenir su desarrollo, qué microorganismos podrían emplearse para mejorar la eficacia de los tratamientos, e incluso abundar en los mecanismos que explicasen la relación entre microbioma y cáncer.

Referencias

- Definición de microbioma
 (1) HMP (Proyecto de Microbioma Humano) <http://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/glossary/proyecto-de-microbioma-humano/>
 (2) Lopez-Goñi I. Microbioma El primer «mapa» de nuestras bacterias, el segundo genoma humano <https://www.semicobiologia.org/pdf/actualidad/54/05%20Microrreportajes.pdf>
 Dieta y otros factores en microbioma
 (3) Dieta y microbiota intestinal <http://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/diet-a-y-microbiota-intestinal/>
 Secuenciación de microbioma
 (4) NIH human microbiome project. https://www.hmpdacc.org/micro_analysis/microbiome_analyses.php
 Microbioma y cáncer
 (5) Yandel K. Microbes meet Cancer. The Scientist 2016. <https://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/45616/title/Microbes-Meet-Cancer/>
 (6) CancerQuest. <https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/microbioma>

Figura. Algunas bacterias presentes en el tracto gastro-intestinal están involucradas no sólo en el desarrollo de cáncer sino también en la evolución de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento [Tomado de referencia 5].