

Cáncer y su relación con el cambio de poblaciones bacterianas

Por Mónica Graciela Mendoza Rodríguez
Eloy Andrés Pérez Yezpez

¿Qué es el cáncer?

El cáncer es un problema de salud pública en todo el mundo, en el año 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que la segunda causa de muerte antes de los 70 años es debido a algún tipo de cáncer. En México en el mismo año, las muertes por cáncer superaron los 90 mil casos (1). El cáncer como definición es un concepto muy amplio, sin embargo, se puede describir como un conjunto de enfermedades que se desarrollan a lo largo del tiempo por la acumulación de alteraciones en procesos fundamentales de las células de nuestro cuerpo (2, 3). Un ejemplo de ello es el descontrol en el ciclo celular, este es un proceso altamente regulado, mediante el cual las células se duplican y dan lugar a nuevas células (4). El cáncer puede originarse prácticamente en cualquier tejido del cuerpo. Dependiendo del órgano o tejido donde se desarrolle tiene características únicas, sin embargo, los procesos básicos por los cuales se origina son bastante similares en todas las formas de la enfermedad (5). Desafortunadamente en su mayoría los diferentes tipos de cáncer en sus inicios (carcinogénesis) no se presentan síntomas específicos, dificultando de esta manera el diagnóstico oportuno lo cual es de suma importancia ya que la detección temprana se asocia con un mejor pronóstico de vida para los pacientes (1,6).

¿Qué sucede para que una célula normal se transforme en célula cancerosa?

La carcinogénesis u oncogénesis es el proceso por el cual las células normales se transforman en células malignas. Una célula "sana" cumple

con diferentes puntos de control antes de dar origen a nueva generación celular, si durante este proceso se presentan alteraciones en el material genético (Ácido Desoxirribonucleico, ADN), las células deberían de detener este proceso de proliferación e inducir la destrucción de las mismas, para evitar transmitir dichas alteraciones (7-9). En contraste, las células cancerosas a medida que se dividen se alejan cada vez más de la normalidad, convirtiéndose en células resistentes a los controles que mantienen la homeostasis celular (equilibrio), mediante señales externas o internas, dando como resultado células que se dividen a una mayor velocidad que sus progenitores, se vuelven menos dependientes de las señales de control, pierden la capacidad de detectar daños y de autodestruirse (muerte celular programada o apoptosis) (10). Estas alteraciones son heredadas a las células hijas y se acumulan con más alteraciones que con el paso del tiempo, sobrepasan los límites habituales y finalmente llevan al crecimiento tumoral (11, 12). Una de las posibles teorías que intenta explicar estos eventos, es que dichas alteraciones son debidas a modificaciones en el material genético de las células, específicamente en regiones de secuencias del ADN (genes) que tienen las instrucciones para que se codifiquen (se fabriquen) proteínas (13). Los genes que se alteran y conllevan al desarrollo del cáncer son conocidos como oncogenes. Por el contrario, existen genes que impiden la carcinogénesis (evitan la acumulación de alteraciones en la célula) que al ser modificados (mutados) llevan a un desequilibrio en la expresión de estos elementos clave en la homeostasis celular, desencadenando un mal funcionamiento de los circuitos y puntos de control en las células que finalmente desencadenan el desarrollo tumoral (14).

Factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer

El desarrollo de los diferentes tipos de cáncer, como bien se ha mencionado, puede tener muchas características similares y algunas diferencias dependiendo el origen de la célula tumoral. Existen diversos factores biológicos o ambientales que están asociados con la carcinogénesis, dentro de los que se encuentran los modificables y no modificables (15). Los factores biológicos que no podemos controlar incluyen la edad, sexo, antecedentes familiares y la predisposición genética. Los factores ambientales que se pueden controlar incluyen la dieta, el peso, la exposición a la radiación y la luz solar, el consumo de tabaco, las infecciones (virus) y la exposición a sustancias químicas (16). En el 2020 la OMS determinó que entre los 5 tipos de cáncer con mayor incidencia y letalidad en nuestro país se encuentran, cáncer de mama, colorrectal, próstata, tiroides y cérvix, los cuales, si estudiamos a detalle, nos daremos cuenta de las particularidades en el inicio de cada uno de ellos, así como de los elementos claves que a nivel celular se comparten (1).

A lo largo de mucho tiempo, diversos grupos de trabajo han tratado de investigar los factores o reglas que determinan los procesos de transformación de las células “normales” a células malignas. A principios del año 2000, se describió por primera vez algunas de las características moleculares, bioquímicas y celulares (huellas específicas) que en la mayoría y quizás en todos los tipos de cáncer son compartidas, participando en las diferentes etapas, inicio, promoción y progresión del cáncer, dentro de estas se encuentran: (1) autosuficiencia en las señales de crecimiento, (2) pérdida o insensibilidad a las señales

inhibidoras del crecimiento, (3) evasión de muerte celular programada, (4) potencial replicativo ilimitado, (5) angiogénesis sostenida, (6) invasión tisular y metástasis, (7) evasión de destrucción de las células cancerosas por el sistema inmunológico, (8) promoción tumoral por inflamación constante, (9) inestabilidad del material genético (ADN) y mutaciones (cambios en el orden de la secuencia de nuestro ADN) y, (10) metabolismo celular, donde se genera la energía y nutrientes necesarios para la proliferación tumoral (12,18). A principios de este año (2022), se propuso la existencia de nuevas características que en un futuro podrían incorporarse como sellos distintivos para el desarrollo del cáncer, llamando la atención eventos que se podrían considerar ajenos o propios de nuestras células, y que estarían ejerciendo un efecto mediante la liberación de metabolitos (sustancias) que conducirán a cambios a nivel celular, específicamente hablamos de la propuesta en alteraciones de poblaciones de microorganismos que residen en nuestro cuerpo, los cuales conocemos como microbiota (19).

El cambio en las poblaciones bacterianas de nuestro organismo podría intervenir en el proceso de la carcinogénesis.

La microbiota humana podría definirse como la comunidad de microorganismos, comensales (que no generan ningún daño) que habitan en diferentes partes del cuerpo humano tales como bacterias, hongos, y virus. Aunque parezca increíble, la existencia de estos microorganismos en nuestro cuerpo es necesaria, la mayor parte habitan el intestino delgado y grueso, pero

también en otras regiones expuestas al ambiente externo, por ejemplo, la epidermis, la mucosa interna, en particular del tracto gastrointestinal, así como el pulmón, la mama y el sistema urogenital, entre otros (20, 21). En una persona sana, estos microorganismos coexisten pacíficamente, en una relación conocida como simbiosis (beneficio mutuo), aprovechando nutrientes para su supervivencia y generando metabolitos que nos ayudan a procesar algunos nutrientes que nosotros mismos no podríamos. Al conjunto de genes derivados de la microbiota, así como los productos y los metabolitos que producen dentro de nuestro organismo, se le denomina como microbioma (22). El microbioma se ha llegado a considerar como un “último órgano” que puede tener funciones importantes en el entrenamiento de la inmunidad del huésped (nuestro sistema inmune), digestión de los alimentos, regulación de la función endocrina intestinal, señalización neurológica, en metabolismo de fármacos, eliminación de toxinas y la producción de numerosos compuestos que influyen en nuestro organismo (23, 24). Enfermedades como obesidad, diabetes tipo 2, enfermedad hepática no alcohólica, enfermedades cardiometabólicas, desnutrición y cáncer conducen modificaciones en la microbiota dando como resultado que las poblaciones comensales se alteren, debido a un aumento de los microorganismos patógenos (25). La composición de la microbiota es particular en cada individuo y se modifica a lo largo de la vida de acuerdo a características genéticas, del sistema inmunológico, masa corporal, dieta, estilo de vida y otros factores ambientales (26).

Diversos estudios han señalado la importancia de la microbiota en el desarrollo y progresión

de distintos tipos de cáncer, por ejemplo, en el cáncer de colon de tipo esporádico, el cual no se relaciona con predisposición por un componente familiar, representa una de las neoplasias con mayor número de casos y mortalidad en el mundo entero, la microbiota intestinal juega un papel importante en el inicio progresión y metástasis (invasión a otros órganos) de este tipo de cáncer (27). La microbiota intestinal humana se compone de miles de millones de microbios, aproximadamente 10 veces más células bacterianas que células humanas, en las que poblaciones de bacterias comensales como *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Escherichia Coli* (*E. Coli*), *Clostridium butyricum*, entre otros, mantienen la homeostasis intestinal, produciendo metabolitos antiinflamatorios y funcionando como una barrera que evita que bacterias patógenas se establezcan y aumente su número de población (27, 28). La disminución del número de estas bacterias y el incremento de bacterias patógenas como *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* y *Peptostreptococcus anaerobius*, se les ha considerado como factores de riesgo para el desarrollo del cáncer colorrectal, ya que favorecen la producción de moléculas que causan inflamación, estrés oxidativo y xenobioticos, que adicionalmente a la inflamación pre-existente pueden desencadenar daño al ADN que repercute en la adquisición de alteraciones y acumulación de mutaciones y desarrollo de cáncer (28).

Así también en cáncer de cervix la alteración de la microbiota normal, la disminución de *Lactobacillus* se le ha considerado un factor de riesgo que predispone a la infección por el Virus de Papiloma Humano, y aumento de inflamación que se asocia con un grado de tumor más avanzado (29).

Regulación de la microbiota y su participación en la respuesta a terapias en cáncer

El impacto de los diferentes patrones dietéticos y los constituyentes de los alimentos es de suma relevancia en la composición de la microbiota. La ingesta de frutas y verduras como fuente de fibras no digeribles benefician al entorno intestinal del huésped al promover selectivamente el crecimiento de bacterias comensales también conocidas como “probióticos”. Los probióticos pueden obtenerse de alimentos como el yogur, el kéfir, productos lácteos y los alimentos fermentados o suplementos (30). Los mecanismos a través de los cuales estos microorganismos influyen en la salud del hospedero son diversos, dentro de estos se incluyen síntesis de vitaminas y aminoácidos esenciales, producción de metabolitos como ácidos grasos de cadena corta, refuerzo de la barrera de la mucosa intestinal, defensa contra la colonización de patógenos, desintoxicación de compuestos cancerígenos y estimulación del sistema inmunitario del huésped (31).

Adicionalmente, algunos estudios han indicado que la microbiota puede tener un efecto benéfico en la respuesta a los tratamientos de inmuno y quimioterapia en algunos tipos de cáncer (32). Los probióticos (alimentos o suplementos que contienen microorganismos vivos), han demostrado ser efectivos para aliviar reacciones adversas asociadas a los tratamientos anticancerígenos convencionales, que a menudo obligan a disminuir las dosis de los fármacos y/o retrasar e interrumpir las terapias. El daño intestinal es una de las principales complicaciones debilitantes de la quimio y la radioterapia, lo cual se presenta

principalmente en forma de diarrea y *mucositis*, una dolorosa condición inflamatoria/ulcerosa de la mucosa. La suplementación diaria de *L. rhamnosus* GG en pacientes con cáncer colorrectal, durante la quimioterapia adyuvante a base de 5-Fluorouracilo ha demostrado disminuir la diarrea severa, las molestias abdominales y la necesidad de reducir las dosis de quimioterapia con respecto a los pacientes que no reciben probióticos (33).

Conclusión

El cáncer en sus diferentes tipos es un grave problema de salud a nivel mundial, ubicándose entre las principales causas de muerte tanto en hombres como mujeres, además de tener un fuerte impacto a nivel económico en la sociedad, ya que el tratamiento de estas enfermedades multifactoriales, en la mayoría de los casos resulta ser de alto costo. Si bien, se sabe que uno de los principales objetivos con miras a disminuir altas tasas de incidencia de esta patología en un futuro no lejano, es concientizar a la población en las revisiones médicas oportunas, que permitan realizar una detección temprana de las enfermedades, incluido cáncer en la mayoría de los países con altos índices de incidencia y mortalidad por este tipo de enfermedades, en los que se incluye México. El conocimiento de los diversos factores de riesgo que pueden predisponer al desarrollo de alguna neoplasia o en su caso los factores y hábitos que nos permitan tener una vida más saludable deben de ser herramientas a nuestro favor. En los últimos años, el papel de la microbiota intestinal en el entorno del desarrollo del cáncer y la respuesta a la terapia ha cobrado relevancia en la investigación científica, indicando claramente que la modulación de las poblaciones bacterianas a

través de probióticos seleccionados, puede ser una herramienta prometedora para prevenir la aparición del cáncer, mejorar la eficacia clínica y mitigar los efectos adversos de las terapias convencionales con las que se cuenta al momento. Por tal motivo la concientización sobre el impacto del estilo de vida en la composición de la microbiota es fundamental en la prevención y tratamiento del cáncer.

Referencias:

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs H E, & Jemal A. (2021). Cancer statistics, 2021. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(1), 7-33. doi.org/10.3322/caac.21654.
2. Cooper GM. *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000. The Development and Causes of Cancer. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>.
3. Klein CA. The systemic progression of human cancer: a focus on the individual disseminated cancer cell--the unit of selection. *Adv Cancer Res*. 2003;89:35-67. doi: 10.1016/s0065-230x(03)01002-9.
4. Barnum KJ, O'Connell MJ. Cell cycle regulation by checkpoints. *Methods Mol Biol*. 2014;1170:29-40. doi: 10.1007/978-1-4939-0888-2_2.
5. Evans JJ, Alkaiji MM, Sykes PH. Tumour Initiation: a Discussion on Evidence for a "Load-Trigger" Mechanism. *Cell Biochem Biophys*. 2019;77(4):293-308. doi:10.1007/s12013-019-00888-z.
6. (6)
7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, & Bray F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209- 249. doi.org/10.3322/caac.21660.
8. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet*. 2002 Jun;3(6):415-28. doi: 10.1038/nrg816.
9. Nunney, L. (2016). Commentary: The multistage model of carcinogenesis, Peto's paradox and evolution. *International Journal of Epidemiology*, 45(3), 649-653. doi.org/10.1093/ije/dyv201.
10. Baba AI, Cătoi C. *Comparative Oncology*. Bucharest (RO): The Publishing House of the Romanian Academy; 2007. Chapter 3, TUMOR CELL MORPHOLOGY. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9553/>.
11. Spurgers, K. B., Chari, N. S., Bohnenstiehl, N. L., & McDonnell, T. J. (2006). Molecular mediators of cell death in multistep carcinogenesis: a path to targeted therapy. *Cell Death & Differentiation*, 13(8), 1360-1370. doi.org/10.1038/sj.cdd.4401986.
12. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9.
13. Tysnes BB. Tumor-initiating and -propagating cells: cells that we would like to identify and control. *Neoplasia*. 2010;12(7):506-515. doi:10.1593/neo.10290.
14. Williams GH, Stoeber K. The cell cycle and cancer. *J Pathol*. 2012 Jan;226(2):352-64. doi: 10.1002/path.3022. Epub 2011 Oct 28.
15. Stein CJ, Colditz GA. Modifiable risk factors for cancer. *Br J Cancer*. 2004;90(2):299-303. doi:10.1038/sj.bjc.6601509.
16. Pierotti MA, Sozzi G, Croce CM. Mechanisms of oncogene activation. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12538/>.
17. Wang X, O'Connell K, Jeon J, Song M, Hunter D, Hoffmeister M, Lin Y, Berndt S, Brenner H, Chan AT, Chang-Claude J, Gong J, Gunter MJ, Harrison TA, Hayes RB, Joshi A, Newcomb P, Schoen R, Slattery ML, Vargas A, Potter JD, Le Marchand L, Giovannucci E, White E, Hsu L, Peters U, Du M. Combined effect of modifiable and non-modifiable risk factors for colorectal cancer risk in a pooled analysis of 11 population-based studies. *BMJ Open Gastroenterol*. 2019 Dec 2;6(1):e000339. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000339.
18. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the

- next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
19. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 2022 Jan;12(1):31- 46. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
 20. Altveş S, Yildiz HK, Vural HC. Interaction of the microbiota with the human body in health and diseases. *Biosci Microbiota Food Health*. 2020;39(2):23-32. doi:10.12938/bmfh.19-023.
 21. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(1):69-75. doi:10.1097/MOG.000000000000139.
 22. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract- a role beyond infection. *Nat Rev Urol*. 2015 Feb;12(2):81-90. doi: 10.1038/nrurol.2014.361.
 23. Baquero F, Nombela C. The microbiome as a human organ. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Jul;18 Suppl 4:2-4. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03916. x.
 24. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54(9):2325-2340. doi:10.1194/jlr. R036012.
 25. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Jan;19(1):55-71. doi: 10.1038/s41579-020-0433-9.
 26. Morgan XC, Huttenhower C. Chapter 12: Human microbiome analysis. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(12):e1002808. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002808.
 27. 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. doi: 10.1038/s41575- 019-0209-8. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31554963.
 28. Cheng Y, Ling Z, Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 2020;11:615056. Published 2020 Nov 30. doi:10.3389/fimmu.2020.615056.
 29. Wu S, Ding X, Kong Y, Acharya S, Wu H, Huang C, Liang Y, Nong X, Chen H. The feature of cervical microbiota associated with the progression of cervical cancer among reproductive females. *Gynecol Oncol*. 2021 Nov;163(2):348-357. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.08.016.
 30. Lin DC. Probiotics as functional foods. *Nutr Clin Pract*. 2003 Dec;18(6):497-506. doi: 10.1177/0115426503018006497.
 31. Ventura M, Milani C, Lugli GA, van Sinderen D. Health benefits conferred by the human gut microbiota during infancy. *Microb Biotechnol*. 2019;12(2):243-248. doi:10.1111/1751- 7915.13334.
 32. Panebianco C, Latiano T, Paziienza V. Microbiota Manipulation by Probiotics Administration as Emerging Tool in Cancer Prevention and Therapy. *Front Oncol*. 2020 May 22;10:679. doi: 10.3389/fonc.2020.00679.
 33. Osterlund P, Ruotsalainen T, Korpela R, Saxelin M, Ollus A, Valta P, Kouri M, Elomaa I, Joensuu H. Lactobacillus supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study. *Br J Cancer*. 2007 Oct 22;97(8):1028-34. doi: 10.1038/sj.bjc.6603990.
-

*Mónica Graciela Mendoza Rodríguez

*Laboratorio de Inmunoparasitología, UBIMED, FES Iztacala, UNAM.

**Eloy Andrés Pérez Yépez

**Laboratorio de Genómica, Instituto Nacional de Cancerología (INCAN)