



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

El papel de los prebióticos, probióticos y simbióticos en la prevención del cáncer colorrectal

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2018

Autor: Esther Ramos Merino

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Esther Caparrós Cayuela

ÍNDICE

1. Resumen.....	2
2. Antecedentes.....	3
3. Objetivos.....	10
4. Material y métodos.....	10
5. Resultados y discusión.....	14
6. Conclusiones.....	28
7. Referencias bibliográficas.....	29



1. Resumen.

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentemente en España y una de las principales causas de fallecimiento por cáncer. En 2015 aparecieron un total de 41.441 casos nuevos en todo el país, siendo así el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado, precedido del cáncer de próstata en hombres y el cáncer de mama en mujeres. El CCR es una neoplasia con un importante componente ambiental: numerosas investigaciones han demostrado que las modificaciones dietéticas están asociadas con un menor riesgo de padecerla. En esta revisión valoraremos el papel de la microbiota intestinal y su relación con el sistema inmune en el desarrollo del CCR y analizaremos el potencial terapéutico de microorganismos probióticos, prebióticos y simbióticos en el tratamiento del cáncer colorrectal.

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most frequent neoplasms in Spain and one of the main causes of death due to cancer. In 2015, a total of 41,441 new cases appeared throughout the country, making it the most frequent malignant tumor diagnosed, preceded by prostate cancer in men and breast cancer in women. CRC is a neoplasm with an important environmental component: numerous studies have shown that dietary modifications are associated with a lower risk of suffering from it. In this review we will assess the role of the intestinal microbiota and its relationship with the immune system in the development of CRC and we will analyze the therapeutic potential of probiotic, prebiotic and symbiotic microorganisms in the treatment of colorectal cancer.

2. Antecedentes.

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial. En 2012, se dieron 14 millones de casos nuevos y se estima que en las dos próximas décadas la incidencia será de 22 millones de casos nuevos al año. En el 2015, los tipos de cánceres más frecuentemente diagnosticados fueron: colorrectal (41.441 casos), próstata (33.370 casos), pulmón (28.347 casos), mama (27.747 casos) y vejiga (21.093 casos)¹ (Figura 1).



Figura 1: Estimaciones de incidencia de cáncer por tipo de cáncer; España 2015 en ambos sexos. Fuente: REDECAN. *Cancer incidence in Spain 2015. Clin Transl Oncol.*

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los más comunes en la población, siendo su incidencia mayor en los países desarrollados. Según los informes realizados por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) sobre las Estimaciones de la Incidencia y la Supervivencia del Cáncer en España y su Situación en Europa, este tipo de cáncer se trata del segundo más común tanto en hombres (16.6%) como en mujeres (16.9%) (Figura 2). El número total de nuevos casos de cáncer en 2015 en España fue de 247.771 (148.827 en hombres y 98.944 en mujeres), siendo el cáncer colorrectal el que tenía un mayor número de casos nuevos (41.441 casos). La tasa de incidencia aumentó desde 1993 (48 por 100.000) hasta 2015 (alcanzó el 78 por 100.000). El CCR, fue el segundo tipo de tumor que provocó un mayor número de fallecimientos en España en 2014 (Figura 3).²



Figura 2: Diez tipos principales de cáncer incidental por género en España, 2015. Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).



Figura 3: Mortalidad estimada por tipo de tumor en España para el año 2014. Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

Los síntomas dependen principalmente de la localización del tumor. Suelen darse lesiones colónicas, dolor abdominal, cambios en el ritmo intestinal y obstrucción intestinal. Con respecto a las manifestaciones sistémicas, las más comunes son la fiebre, la pérdida de peso y la astenia. Para el diagnóstico del CCR es imprescindible la elaboración de una historia clínica completa para obtener la información sobre posibles factores de riesgo, junto con una exploración física que incluya el tacto rectal. También se debe combinar con analítica que incluya estudio de anemias, parámetros nutricionales y función hepática.

El tratamiento del CCR se basa en una combinación de varias terapias. Se realiza un examen endoscópico con el fin de hallar el pólipo maligno. La cirugía es el tratamiento inicial de los tres primeros estadios localizados (I, II y III). La quimioterapia es recomendable antes de que los pacientes se encuentren en el estadio III. Estos pacientes reciben quimioterapia (QT) adyuvante en un periodo

de 4-8 semanas tras la cirugía y durante 6 meses. Se basa en la combinación de oxaliplatino con 5 fluorouracilo (FU) en infusión continua, leucovorina o fluoropirimidina vía oral durante un periodo de 6 meses.³

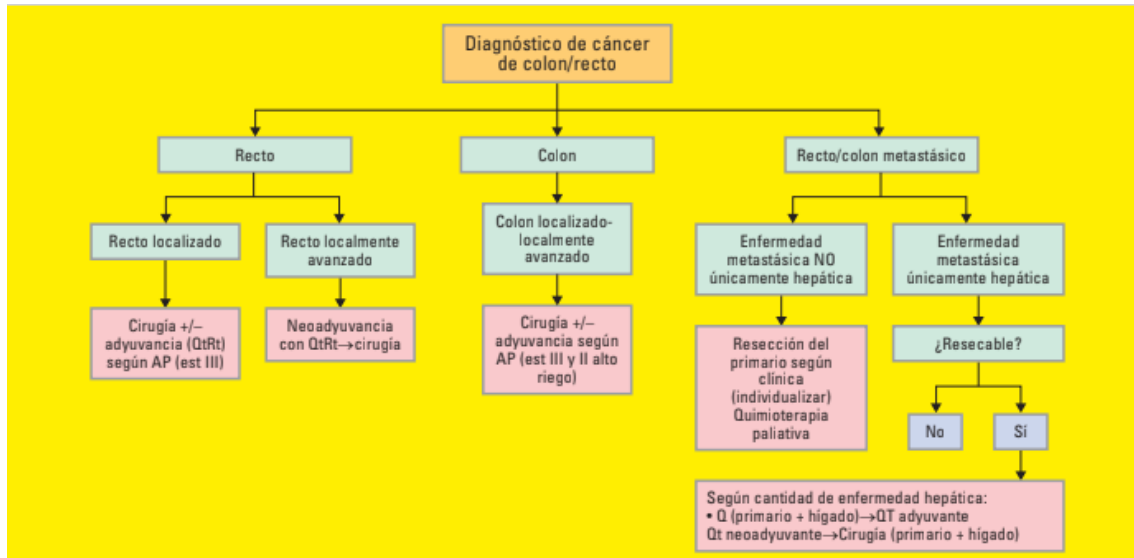


Figura 3: Esquema general del manejo terapéutico del carcinoma colorrectal. QT: quimioterapia; RT: radioterapia. Molina-Villaverde R, Lopez-Gómez M, Jiménez-Gordo A, Álvarez-Mon Soto M. *Cáncer colorrectal*, volumen 12: 1911-918. 2017.

Aun así, elementos como la toxicidad sistémica, la resistencia a la quimioterapia y la recurrencia del cáncer han provocado un creciente interés en el uso de intervenciones alternativas.

La alta incidencia y gravedad de esta patología provoca que exista la necesidad de un abordaje preventivo basado en el cribado y cambios en el estilo de vida. Los distintos avances en el diagnóstico precoz, la cirugía y los tratamientos quimioterápicos, han dado lugar a mejoras significativas en la supervivencia de este tumor, que ha pasado de ser de un 50% hace cinco años a ser de un 65% actualmente.³

En estos últimos años, se han detectado varios factores de riesgo como la edad, un índice de masa corporal elevada, antecedentes familiares positivos, la ingesta de carnes rojas, el tabaquismo, los pólipos, la enfermedad intestinal inflamatoria y la ingesta de alcohol.

Por otro lado, diferentes estudios afirman que los factores de protección frente al CCR incluyen el consumo diario de verduras y alimentos ricos en calcio, la

terapia de reemplazo hormonal, el folato, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y el mantenimiento de una actividad física moderada.⁴

En esta revisión, estudiaremos el papel de los probióticos, prebióticos y simbióticos en el tratamiento del cáncer colorrectal.

Microbiota intestinal

Se estima que la microbiota humana está formada de hasta 10^{14} bacterias, encontrándose estas bacterias en la piel, el aparato genitourinario, el tracto gastrointestinal (TGI) y en las vías respiratorias. El TGI contiene más del 70% de todos los microbios en el cuerpo humano, siendo la mayoría anaerobios estrictos. La principal entrada de microorganismos al tracto digestivo es por vía oral, mediante la ingestión de los alimentos. Los géneros *Streptococcus* y *Veillonella* son los más habituales en el TGI. También se pueden encontrar las bacterias de los géneros *Clostridium*, *Escherichia* y *Turicibacter*. En determinados casos puede existir sobrecrecimiento microbiano en el intestino delgado, que se relaciona con el desarrollo de enfermedades intestinales, como el síndrome de intestino irritable. El recorrido de las poblaciones microbianas por el intestino grueso es más lento y oscila entre 48 y 72 horas. Por otro lado, las condiciones ambientales son favorables para el desarrollo microbiano, por lo que la colonización bacteriana es muy abundante en esta región intestinal y es la mayor de todo el tracto digestivo.⁵

Las bacterias de la microbiota intestinal presentan una estructura filogenética muy particular. El 90% de éstas pertenecen a dos filos, *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, y se encuentran en todos los seres humanos. Los géneros más representativos de *Firmicutes* son *Faecalibacterium*, *Roseburia* y *Clostridium*, y de *Bacteroidetes* son *Bacteroides* y *Prevotella*. El género *Bifidobacterium* es el más representativo de las actinobacterias intestinales. Se han identificado más de 1.000 especies distintas en la microbiota intestinal humana, aunque no están todas presentes en todos los individuos, lo que indica una alta variabilidad interindividual. Esta diversidad de especies dificulta la descripción de lo que llamaríamos una microbiota normal o saludable.⁵

El tracto digestivo alberga el 70% del total de células inmunitarias del organismo. Durante la gestación, el sistema inmune inmaduro del feto se encuentra sometido a un autocontrol para evitar reacciones inmunológicas contra la madre. El sistema inmune del recién nacido responde de un modo más ineficaz a la presencia de antígenos externos que el de los adultos. La maduración del sistema inmune se realiza mediante la exposición a antígenos externos, adquiriendo así la capacidad de reconocimiento y tolerancia. En la lactancia, los anticuerpos procedentes de la madre ayudan al sistema inmune en el reconocimiento y la eliminación de los agentes dañinos. Durante su tránsito por nuestro organismo se encuentran con diferentes barreras que impiden su asentamiento. Una de las primeras barreras es la saliva, que contiene sustancias antimicrobianas como lactoferrina, lisozima o inmunoglobulinas. En el estómago, las bacterias están sometidas a pH muy ácido mientras que en la parte proximal del intestino delgado se vierten las sales biliares y jugos pancreáticos, que evitan el desarrollo de microorganismos. Los movimientos peristálticos del intestino delgado también impiden que se asienten fácilmente, por lo que la microbiota en el intestino delgado es aproximadamente 100.000 veces inferior a la del colon, tanto en número como en diversidad.⁶

A través del mucus, el intestino es capaz de seleccionar las bacterias que pueden adherirse, así los patógenos sin complementariedad con el mucus no se adherirán aunque tengan todas las características necesarias para invadir el epitelio. Por otro lado, la microbiota comensal del intestino es capaz de competir con los microorganismos dañinos por los nutrientes, impidiendo así su proliferación y adhesión.

Las células dendríticas tienen una función imprescindible en el sistema inmune intestinal. Éstas poseen unas dendritas capaces de atravesar la pared intestinal y capturar las bacterias que lo están invadiendo. Así, son capaces de presentárselas a los linfocitos B y T, que son los encargados del sistema inmune adaptativo. Los linfocitos B reaccionan produciendo diferentes anticuerpos, que permanecen en sangre como la inmunoglobulina M (IgM) y la inmunoglobulina G (IgG), o que se encuentran en mucosa intestinal como la inmunoglobulina A (IgA)

durante largos periodos de tiempo. Desde la mucosa, estos anticuerpos se unen al patógeno e impiden que se adhiera y siga invadiéndola. Por otro lado, los linfocitos T ponen en marcha una serie de mecanismos de defensa, pudiendo especializarse en subpoblaciones específicas y produciendo distintos tipos de citoquinas, en función del microambiente tisular. Si la mucosa está alterada, puede producirse una invasión del epitelio intestinal y las bacterias comensales podrían atravesarla. Hay muchas causas que pueden alterar la inaccesibilidad de esta barrera como una dieta alta en grasas, algunos aditivos, emulsionantes, estrés y hábitos de vida no saludables. Además, es muy importante el componente genético presente en algunos individuos.⁶

Relación del cáncer colorrectal con los organismos probióticos

Las bacterias probióticas son microorganismos vivos que, cuando se administran de manera y en cantidades adecuadas, proporcionan un beneficio al huésped. Los prebióticos son oligosacáridos que provocan cambios específicos, tanto en la composición como en la actividad de la flora gastrointestinal, confiriendo beneficios para la salud. Los simbióticos son una combinación de bacterias probióticas y elementos prebióticos.⁷

Los probióticos tienen un papel importante en la regulación de la respuesta inmune y su uso continuo es ventajoso para la salud del huésped. Estos microorganismos participan en la modulación de la microbiota intestinal normal, ayudan a mantener la integridad epitelial, reducen el riesgo de trastornos intestinales, compiten por la adhesión y la nutrición con patógenos, previenen enfermedades como infecciones y alergias alimentarias, reducen los niveles de colesterol, estabilizan la mucosa intestinal y alivian los síntomas de intolerancia a la lactosa.⁷ Son capaces de estimular la respuesta de los fagocitos y el aumento de la citotoxicidad de NK, provocando un efecto inhibitor sobre los tumores y las infecciones. Los probióticos también aumentan la liberación de IgA e IgM, aumentando la respuesta inmune adaptativa. Diferentes estudios afirman que el consumo de probióticos afecta la diferenciación de linfocitos T helper, alterando el equilibrio entre la producción de linfocitos Th1 y Th2.⁸

Además, los probióticos también se utilizan como profilácticos en la diarrea infecciosa o inducida por antibióticos, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y el síndrome del intestino irritable. Aun así, se ha observado que a pesar de tener un historial de uso seguro, la introducción de microbios vivos en el cuerpo humano podría ser una amenaza potencial, especialmente para individuos inmunocomprometidos y genéticamente predispuestos, y es motivo de preocupación ante su administración.⁹

Recientes estudios demuestran las diferencias en la microbiota intestinal entre pacientes con y sin CCR o adenomas de colon, y que la microbiota es un factor de riesgo para desarrollar cáncer. La microbiota asociada al CRC tiene un perfil microbiano muy distinto del tejido sano. Es posible que cambios en la dieta y el uso de bacterias probióticas puedan reducir el riesgo de padecer la enfermedad. En los últimos años los estudios publicados muestran muchas evidencias que implican a la microbiota intestinal en el desarrollo de esta enfermedad.

Inicialmente, el CRC se asoció con algunos patógenos de la especie *Streptococcus gallolyticus*, *Helicobacter pylori* y *Escherichia coli*. Sin embargo, una serie de estudios de la década pasada mantienen que hay otras especies bacterianas que pueden contribuir al desarrollo del CRC. Las alteraciones en la composición, distribución, y el metabolismo de la microbiota en el colon puede causar cambios en la homeostasis provocando el inicio de la inflamación, displasia, y el cáncer.¹⁰

3. Objetivos.

- Evaluar el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo del cáncer colorrectal.
- Valorar el papel del sistema inmune en la relación de la microbiota con el cáncer colorrectal.
- Investigar el potencial terapéutico de probióticos, prebióticos y simbióticos en el cáncer colorrectal.

4. Material y métodos.

Hemos diseñado una revisión bibliográfica con el fin de resumir las evidencias, sintetizar y evaluar los datos recopilados sobre el tema. Esta revisión tiene un formato de farmacia basado en la evidencia e IMRyD.

Comenzamos la búsqueda de la información mediante la determinación de las palabras claves. Después convertimos las Palabras Clave en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) e indicamos los *Medical Subject Heading* (MeSH).

Tabla 1: Relación probióticos en el control y desarrollo del cáncer colorrectal.

	Palabras clave	DeCS	MeSH
Población	Cáncer colorrectal	Neoplasias Colorrectales	Colorectal Neoplasms
Intervención	Probióticos	Probióticos	Probiotics
Resultado	Prevención	/prevención & control	/prevention & control

Con los MeSH seleccionados y usando los operadores booleanos, determinamos la ecuación para realizar la búsqueda en Medline a través de PubMed.

- Ecuación de la búsqueda: ("*Colorectal Neoplasms/prevention and control*"[Mesh]) AND "*Probiotics*"[Mesh]
- Número de referencias recuperadas: 29 artículos.
- Filtros: fecha de publicación (5 últimos años) e idiomas (español, inglés)

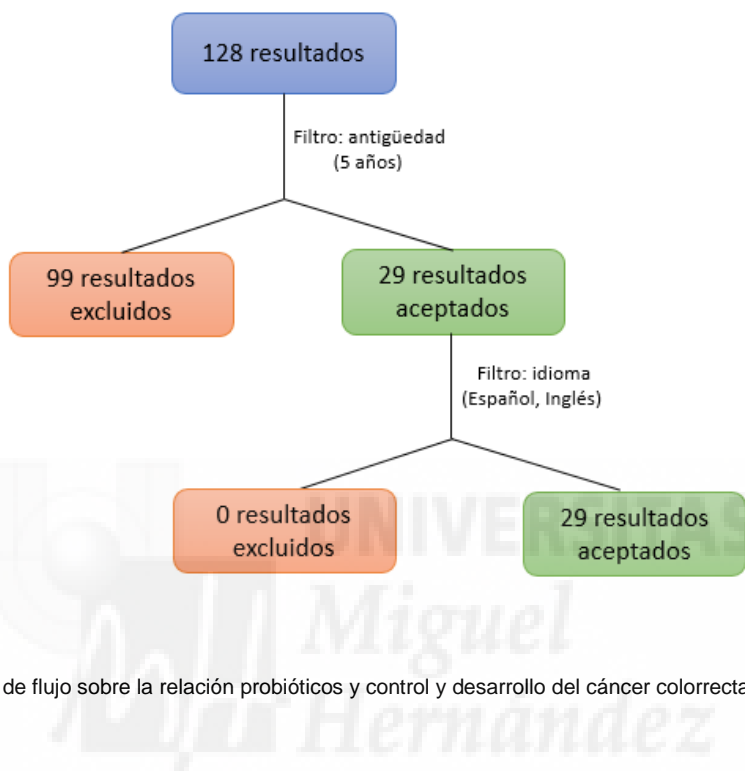


Figura 4: Diagrama de flujo sobre la relación probióticos y control y desarrollo del cáncer colorrectal.

Tabla 2: Relación prebióticos en el control y desarrollo del cáncer colorrectal.

	Palabras clave	DeCS	MeSH
Población	Cáncer colorrectal	Neoplasias Colorrectales	Colorectal Neoplasms
Intervención	Prebióticos	Prebióticos	Prebiotics
Resultado	Prevención	/prevención & control	/prevention & control

- Ecuación de la búsqueda: ("*Colorectal Neoplasms/prevention and control*"[Mesh]) AND "*Prebiotics*"[Mesh]
- Número de referencias recuperadas: 15
- Filtros: fecha de publicación (5 últimos años) e idiomas (español, inglés)



Figura 5: Diagrama de flujo sobre la relación prebióticos en el control y desarrollo del cáncer colorrectal.

Tabla 3: Relación simbióticos en el control y desarrollo del cáncer colorrectal.

	Palabras clave	DeCS	MeSH
Población	Cáncer colorrectal	Neoplasias Colorrectales	Colorectal Neoplasms
Intervención	Simbióticos	Simbióticos	Synbiotics
Resultado	Prevención	/prevención & control	/prevention & control

- Ecuación de la búsqueda: ("Synbiotics"[Mesh]) AND "Colorectal Neoplasms/prevention and control"[Mesh]
- Número de referencias recuperadas: 1
- Filtros: fecha de publicación (5 últimos años) e idiomas (español, inglés)

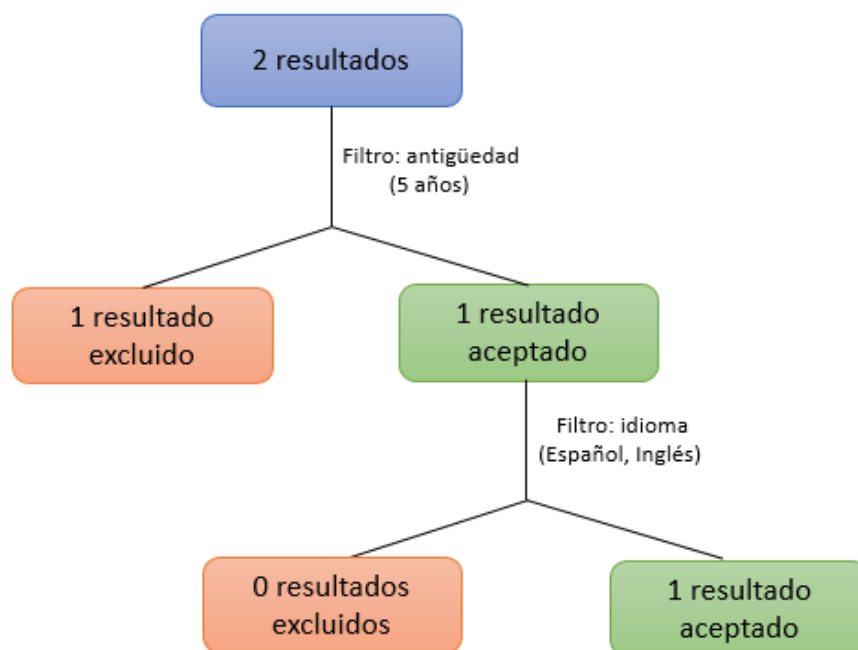


Figura 5: Diagrama de flujo sobre la relación de los simbióticos en el control y desarrollo del cáncer colorrectal.

He utilizado los recursos electrónicos que proporciona la web de la biblioteca de la Universidad Miguel Hernández. He realizado búsquedas en las bases de datos *Scopus* y *Science Direct*. También he utilizado Google Académico y he incluido como filtro las búsquedas desde el año.

5. Resultados y discusión

El cáncer colorrectal (CRC) afecta a 1.4 millones de personas cada año y su incidencia está aumentando en todo el mundo. La acumulación de evidencia apunta a un fuerte vínculo entre los factores de estilo de vida y el riesgo de desarrollar CRC. Los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad incluyen edad avanzada, tabaco y consumo de alcohol, inactividad física, aumento de la masa corporal y dieta (alto consumo de carnes rojas y alimentos procesados). La fuerte conexión con los factores del estilo de vida indica que la incidencia de la enfermedad puede verse influenciada por cambios en el estilo de vida. La mayoría de bacterias que forman el microbioma del intestino son "no cultivables". Por ello, la principal herramienta analítica se basa en la secuenciación del gen 16S ribosomal RNA.

El CCR surge por una serie de cambios histológicos bien definidos (la secuencia de adenoma-carcinoma), en paralelo con la activación mutacional de oncogenes y la pérdida de heterocigosidad de los genes supresores de tumores por carcinógenos químicos y mutágenos. Se produce como consecuencia de la alteración en el equilibrio entre el daño del ADN y la reparación del ADN que lleva a la progenie celular que lleva ADN mutágeno a no reparado debido a desajustes que escaparon durante la reparación del ADN. Esta patología se origina en el revestimiento del intestino y se extiende hacia el interior, el tejido muscular y otros órganos, provocando la metástasis. Así, los procarcinógenos se convierten en carcinógenos más tarde a través de una serie de reacciones metabólicas por enzimas de la familia del citocromo P450, transformándose en compuestos electrofílicos altamente reactivos que podrían reaccionar con el ADN. Además, el riesgo de desarrollo de CRC depende de la potencia de los carcinógenos, la tasa de exposición y la constitución genética del individuo.⁷

Los estudios epidemiológicos demostraron que las HCA (aminas heterocíclicas) son las responsables de los pólipos adenomatosos y los síntomas iniciales del CCR. Además, se encontró una relación dosis-dependiente entre el riesgo de cáncer y la exposición dietética a los siguientes compuestos: 2-amino-1metil-6-fenilimidazo [4,5-b] piridina (PhIP), 2-amino-3,4,8- trimethyl-3H-imidazo [4,5-f]

quinoxaline (DiMeIQx), 2-amino-3,8-dimethylimidazo [4,5-f] quinoxaline (MeIQx) y benzo [α] pireno (BaP).⁷

Evaluación del papel de la microbiota intestinal en el desarrollo del cáncer colorrectal.

La disbiosis intestinal está asociada con el desarrollo de enfermedades crónicas, incluido el CCR. Este fenómeno se produce por un desbalance del equilibrio de la microbiota normal en el intestino.

Recientes estudios afirman que el desequilibrio microbiano (disbiosis) en el intestino tiene un papel fundamental en el desarrollo de esta patología. Para ello, Nakatsu y colaboradores catalogaron las comunidades microbianas en las diferentes etapas de la patología y a individuos sanos mediante la secuenciación del ARN ribosomal 16S (rRNA). Sus resultados determinaron que la disbiosis era un factor de riesgo para el desarrollo de este tipo de cáncer (Figura 6).¹⁰



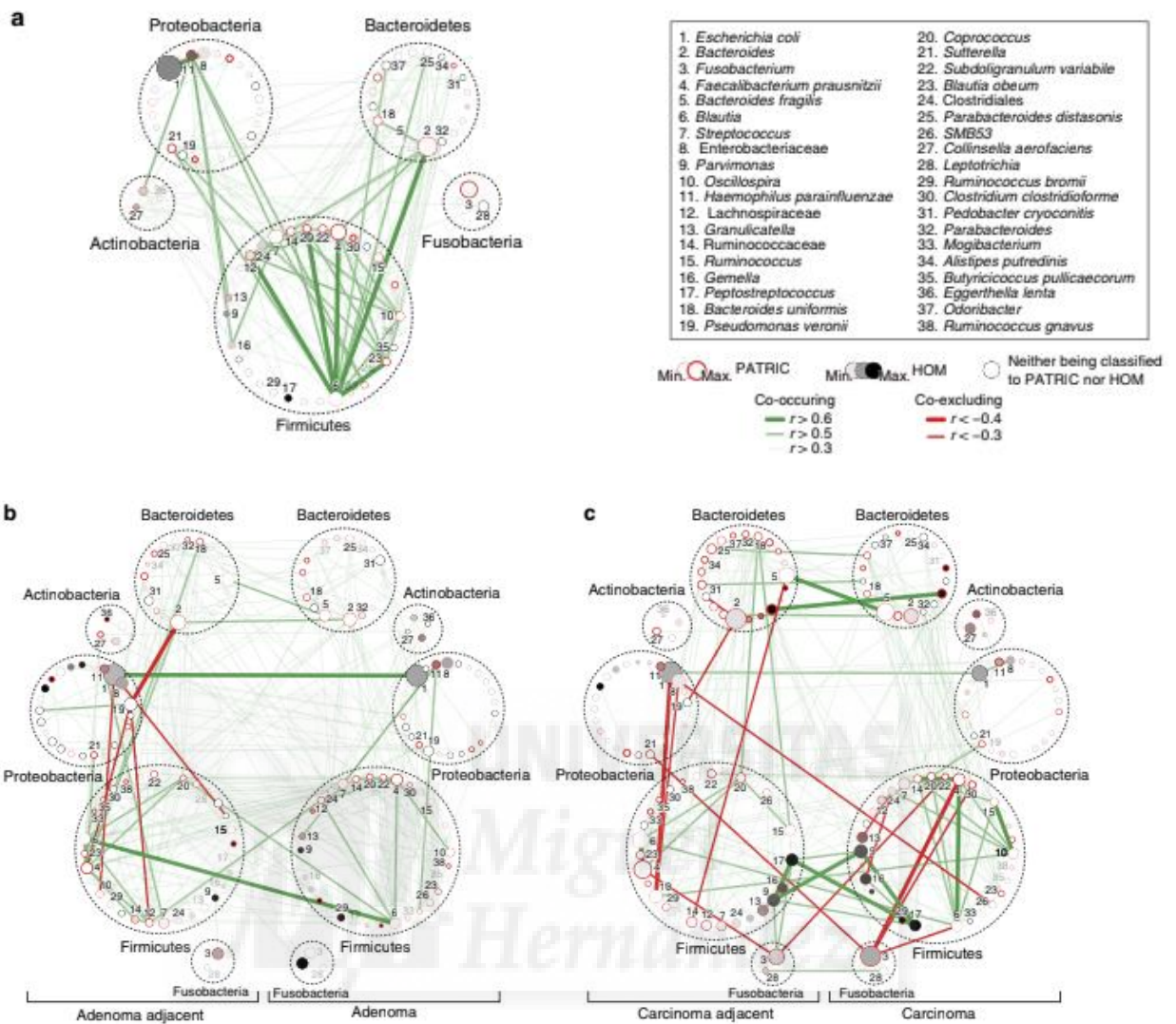


Figura 6: La ecología microbiana de la comunidad en la interfaz de la mucosa es diferente en todas las etapas de la carcinogénesis colorrectal. (a-c) Red de correlación de los socios taxonómicos en: (a) pólipos adenomatosos (n = 61), (b) adenomatosos (n = 52) y (c) mucosas cancerosas (n = 52). Los coeficientes de correlación se estimaron y corrigieron para efectos de composición utilizando el algoritmo SparCC. Se seleccionó un subconjunto de correlaciones con resistencias de al menos 0,3 para la visualización. El tamaño del nodo representa la abundancia media del taxón en cada fenotipo de la mucosa; los marcadores de metacomunidad se denota por números de nodo en consecuencia. Los taxones que se clasifican como miembros del mismo filo bacteriano están rodeados por líneas punteadas. Fuente: Nakatsu G, Li X, Zhou H, Sheng J, Hei-Wong S, Ka-Kai-Wu W, et al. Gut mucosal microbiome across stages ocolorectal carcinogenesis. Nature communications. 2015.

Tanto el inicio como la progresión del cáncer colorrectal se ven afectados por la modificación de la expresión de ciertos genes provocada por factores ambientales. Estas variaciones son producidas por la adición de histonas (metilación, fosforilación, desacetilación) y remodelación de la cromatina.⁸ También se ha examinado la composición de la microbiota de pacientes con CCR en diferentes etapas de la enfermedad, en comparación con casos

controles carentes de neoplasias o enfermedad inflamatoria intestinal. Para ello se obtuvieron muestras de las biopsias de 15 pacientes con cáncer de colon y se evaluó por secuenciación el amplicón del gen 16S rRNA. La microbiota tumoral de los casos de CCR se caracterizó por un aumento de la diversidad microbiana y de varios taxones incluyendo *Fusobacterium*, *Selenomonas* y *Peptostreptococcus* en comparación con la microbiota de control.¹¹ Uronis JM y colaboradores han comparado la composición de la microbiota asociada a la mucosa entre individuos sanos y pacientes con CCR usando la plataforma del secuenciador Roche 454. También analizaron la composición microbiana asociada a la mucosa en el tejido canceroso y el tejido adyacente no neoplásico. Los resultados revelaron una diferencia significativa de la microbiota intestinal en pacientes con CCR en comparación con individuos sanos. Se encontró una alta concentración de *Phyla Firmicutes dominante*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, y géneros dominantes *Lactococcus*, *Fusobacterium*, *Escherichia-Shigella*, *Peptostreptococcus*. Se encontró una abundancia significativamente mayor de *Firmicutes* y *Fusobacteria* en tejidos cancerosos que en individuos sanos, mientras que la proteobacteria fue menos abundante en el grupo de CRC.¹⁵

La microbiota intestinal se ha relacionado con el CCR mediante la producción de metabolitos bacterianos tóxicos y genotóxicos que pueden conducir a mutaciones al unirse a receptores de superficie celular específicos y afectar la transducción de señal intracelular. Mañé Almero ha demostrado que la microbiota intestinal tiene un impacto directo sobre el desarrollo del cáncer de colon asociado a la colitis. Las bacterias colitogénicas son necesarias para el desarrollo de la inflamación intestinal crónica que conduce a la tumorigénesis.²¹

Valoración del papel del sistema inmune en la relación de la microbiota con el cáncer.

Los lugares de inducción de la respuesta inmune en el intestino corresponden a los folículos del GALT (tejido linfóide asociado al intestino) organizados a nivel de PP (placas de Peyer). Las células M presentes en PP desempeñan un papel fundamental, ya que poseen la capacidad de transportar macromoléculas, microorganismos y partículas inertes desde el lumen al tejido linfóide a través de endocitosis adsorbente. La captación de antígenos, macromoléculas y

microorganismos también puede ocurrir a través del transporte vesicular transepitelial activo en enterocitos y células M. Finalmente, las CD (células dendríticas) pueden extender sus dendritas a través de uniones estrechas epiteliales y así, capturar antígenos lumbinales directamente. Cuando las moléculas antigénicas se han transportado a través de la barrera intestinal, pueden estimular los sistemas inmune innato y adaptativo. Las células de inmunidad innata son la primera línea de defensa contra los patógenos, pero no son demasiado específicas en su capacidad para el reconocimiento. Los elementos clave de este tipo de inmunidad son las células fagocíticas, como neutrófilos, monocitos, macrófagos, y células NK.

Las DCs reconocen diferentes patógenos a través de sus PRRs (receptor de reconocimiento de patrones) microbianos, y traducen estas señales en factores que polarizan las células T a las distintas subpoblaciones Th1, Th2 o Th17. Los más comunes son los TLR. La unión de TLR4 o TLR9 a ligandos bacterianos, tales como CpGs y LPS no metilados, convierte las DCs inmaduras en DCs productoras de IL-12 y promotoras de Th1. El PRR conocido por mediar en la diferenciación de células Tregs y Th17 es TLR2, que es capaz de reconocer el ácido lipoteicoico en bacterias Gram+. Los PRR que median en los DC la inducción de Th2 aún necesitan ser determinados. Las proteínas NOD son homólogas a TLR, ya que contienen repeticiones ricas en leucina y reconocen componentes patógenos en el interior celular. NOD2 es expresado por las células epiteliales intestinales, puede fijar LPS y peptidoglicanos, y activa las vías mediadas por LPS tales como NF- κ B. En consecuencia, NOD2 sirve como un componente clave en la respuesta innata de la mucosa a las bacterias lumbinales.¹³

Las células como las DC, los macrófagos y los monocitos actúan como APCs (células presentadoras de antígenos). Esta función es crucial para iniciar la respuesta inmune adaptativa, ya que las células T no responden a los antígenos libres. La IL-12 producida por estos tipos celulares permite la diferenciación de linfocitos T vírgenes en linfocitos Th1, que están implicados en los mecanismos de defensa del huésped frente a patógenos a través de la producción de diferentes citocinas inflamatorias como IL-2 e IFN- γ . La IL-4 permite la

diferenciación de células T naïve a linfocitos Th2. Las células Th2 producen citocinas más IL-4, e IL-5, que pueden activar linfocitos B para que produzcan IgE. Están implicados en los mecanismos de defensa del parásito, atopia y reacción alérgica. TGF- β , IL-6 e IL-1 están involucrados en la generación de células Th1. Por otra parte, los linfocitos Th17 secretan IL-17 e IL-22, que son fundamentales para la regulación de la inflamación tisular. Se ha demostrado que las células Th17 protegen contra las bacterias extracelulares y las infecciones por hongos, y también contribuyen al desarrollo de ciertas respuestas autoinmunes. Las células CD4 T naïve también se pueden diferenciar a células inmunosupresoras potentes, CD4+, CD25+, las células Tregs, por su estimulación en presencia de TGF- β . Las células Tregs, a través de su producción de IL-10 y más TGF- β , pueden controlar la respuesta inmune, bloquear Th1 (enfermedades autoinmunes) o Th2, y por lo tanto, regular el equilibrio Th1/Th2/Th17(Figura7).

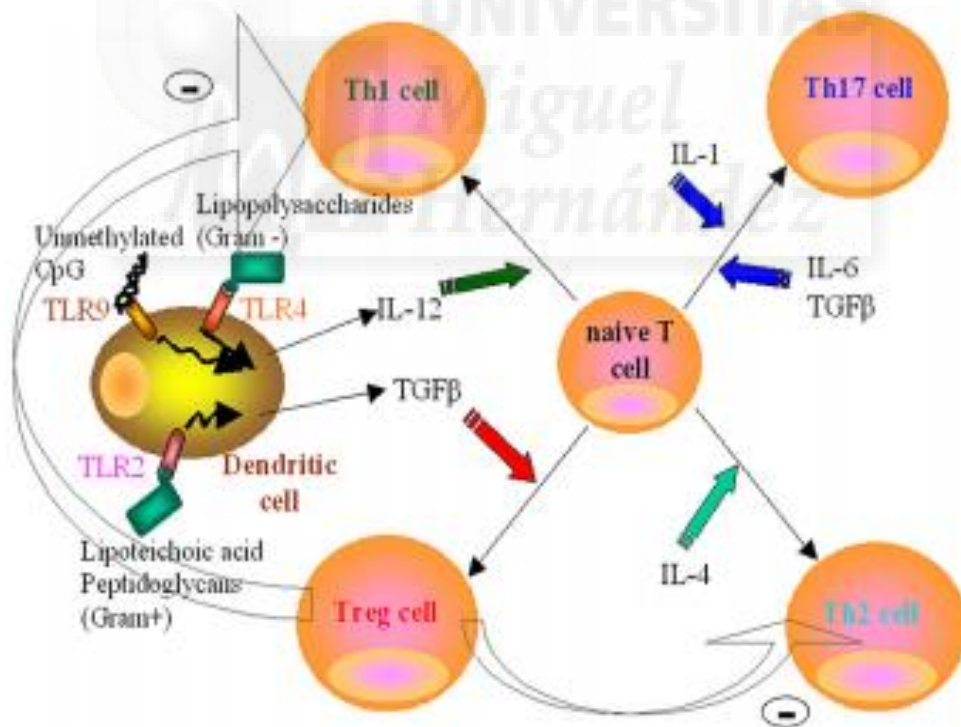


Figure 7: Diferenciación de células T tras contacto con antígeno. Fuente: Gourbeyre P, Denery S, Bodinier M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. *Journal of Leukocyte Biology*, 2011.

Dejea y colaboradores afirman que las especies *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis* están relacionadas con el desarrollo del CCR. La primera produce la colibactina (clbB) y la segunda segrega la toxina de *Bacteroides fragilis* (bft). Los investigadores indican que la colonización de ambas bacterias aumenta la expresión de IL-17 (proinflamatoria) y provocan daños en el ADN de las células epiteliales. La bft es capaz de alterar la permeabilidad de la capa de los colonocitos y activar las rutas de señalización de la beta-catenina y NF- κ B en las mismas. La alteración de la barrera celular activa a las células inmunitarias que residen en el tejido, que expresan IL-17. Por lo tanto, la bft induce la proliferación de las células epiteliales y la formación de lesiones tumorales microscópicas que en último término llevan al desarrollo y crecimiento de los tumores (Figure 8).²²



Figure 8: Mecanismo de acción de las dos especies bacterianas en el desarrollo de cáncer colorrectal. Infografía: Elizabeth Cook, Johns Hopkins Medicine.

Investigar el potencial terapéutico de probióticos, prebióticos y simbióticos en el cáncer colorrectal.

Los probióticos son microorganismos (bacterias, levaduras) que ejercen un efecto beneficioso sobre la salud del huésped. Cuando se consumen vía oral,

algunos resisten las barreras físicoquímicas del aparato digestivo. Las cepas más utilizadas pertenecen a los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Los probióticos actúan sobre el sistema inmunitario intestinal, modulando la inmunidad innata y la respuesta del sistema inmune adaptativo. Los fragmentos antigénicos que poseen los probióticos son capaces atravesar las células epiteliales, cruzando la barrera intestinal.

Por otro lado, los probióticos poseen propiedades antivirales, ya que aumentan el potencial citotóxico de las células Natural Killer y de los macrófagos. De hecho, los componentes de la pared celular, como el ácido lipoteicoico de las bacterias Gram+ (bifidobacterias o lactobacilos), puede estimular la óxido nítrico sintetasa e inducir a producción de óxido nítrico (NO), provocando lamuerte del patógeno por macrófagos. Este mecanismo es provocado por una regulación positiva de los receptores de fagocitosis de superficie como FcRIII y TLR.¹³

Los organismos probióticos son capaces de provocar la inactivación de mutágenos o carcinógenos. Estudios *in vitro* llevados a cabo por X y colaboradores indicaron que las cepas probióticas se unen a mutágenos y ejercen actividad antimutagénica posiblemente debido a sus peptidoglicanos estructurales, polisacáridos y glicoproteínas secretoras. Sus propiedades anticancerígenas dependen de la fase de crecimiento bacteriano, el pH del medio, el tipo de mutágeno y la cepa. Las cepas de *Lactobacillus* que poseen antigenotoxicidad y actividades antimutagénicas reducirían la carga de mutágenos y, por lo tanto, el inicio del CRC. Los estudios también demostraron que los probióticos se unen a los mutágenos y conducir a la biotransformación y posterior desintoxicación. También mostraron las actividades antimutagénicas y antigenotóxicas de *Lactobacillus rhamnosus*.¹⁴

Hibberd y colaboradores afirman que los pacientes con CCR tratado con probióticos tienen una mayor abundancia de bacterias productoras de butirato, especialmente *Faecalibacterium* y *Clostridiales* spp en el tumor, mucosa no tumoral y microbiota fecal. Los géneros asociados a CRC como *Fusobacterium* y *Peptostreptococcus* tendieron a reducirse en la materia fecal de pacientes que recibieron probióticos. El diseño del estudio se basó en la obtención muestras de

la mucosa intestinal de pacientes sanos y con CCR mediante biopsia y la secuenciación mediante 16S rRNA. Posteriormente se tomaron muestras de pacientes a los que se les había practicado la cirugía, ocho de los cuales habían recibido dos tabletas diarias por un total de $1,4 \times 10^{10}$ CFU *Bifidobacterium lactis* BI-04 y 7×10^9 CFU *Lactobacillus acidophilus*. Después se realizó la biopsia y su secuenciación.¹¹

Diferentes estudios han demostrado en modelos celulares *in vitro* (líneas celulares de enterocitos modelo, como HT-29, Caco-2 y cultivo primario de DC derivadas de PBMC) que los probióticos influyen en la producción de citocinas e inician la respuesta adaptativa. También se ha demostrado que *Lactobacillus sakei* induce la expresión de IL-1, IL-8 y TNF-alfa (proinflamatorio), mientras que *Lactobacillus johnsonii* estimula la producción de TGF- (antiinflamatorio). Los probióticos también pueden estimular la producción de la citocina IL-10. Esta es una citocina que actúa principalmente inhibiendo la respuesta inflamatoria, producida por distintos tipos de células (Th2, DCs, monocitos, células B) (Figura 9).¹²

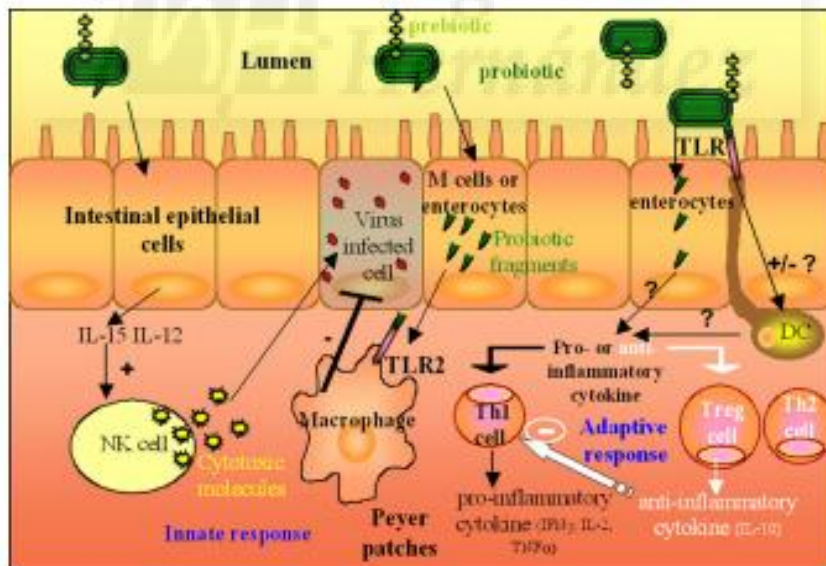


Figura 9. Impacto de las reacciones alérgicas sobre el sistema inmunitario digestivo. Fuente: Gourbeyre P, Denery S, Bodinier M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. *Journal of Leukocyte Biology*. 2011.

Los prebióticos se definen como “ingredientes selectivamente fermentados que permiten cambios específicos, tanto en la composición y/o actividad en la

microflora gastrointestinal, y que confieren beneficios". Los probióticos más habituales pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*¹⁶. Aunque todos los prebióticos aportan fibra, no toda la fibra es prebiótica. La clasificación de un ingrediente alimentario como prebiótico requiere una demostración científica de que el ingrediente¹⁷:

- a. Resista la acidez gástrica, la hidrólisis por enzimas de mamíferos y la absorción en el tracto gastrointestinal superior,
- b. Sea fermentado por la microflora intestinal, y
- c. Estimule selectivamente el crecimiento y/o la actividad de bacterias intestinales potencialmente asociadas con la salud y el bienestar.

Los prebióticos son, por lo tanto, oligosacáridos no digeribles con diversas propiedades químicas y de origen, que difieren en la longitud de la cadena, la composición de monosacáridos, el tipo de enlace y el grado de ramificación. Los más usados son la inulina, oligofruktosa o fructooligosacáridos (FOS), galactooligosacáridos, glicosacáridos (GOS), el disacárido sintético lactulosa (4-O - β -D-galactopiranosil-D-fructosa) y los oligosacáridos de la leche humana (HMO). Otros prebióticos están bajo investigación; entre ellos, los isomaltoligosacáridos (IMO), los arabino-oligosacáridos (AOS), los xilooligosacáridos (XOS), los gluco-oligosacáridos (GIOS), los oligosacáridos de soja y el almidón resistente se consideran prebióticos emergentes que pueden mostrar propiedades similares o mejoradas el mercado de oligosacáridos bien establecidos ¹⁷(Figura 10).

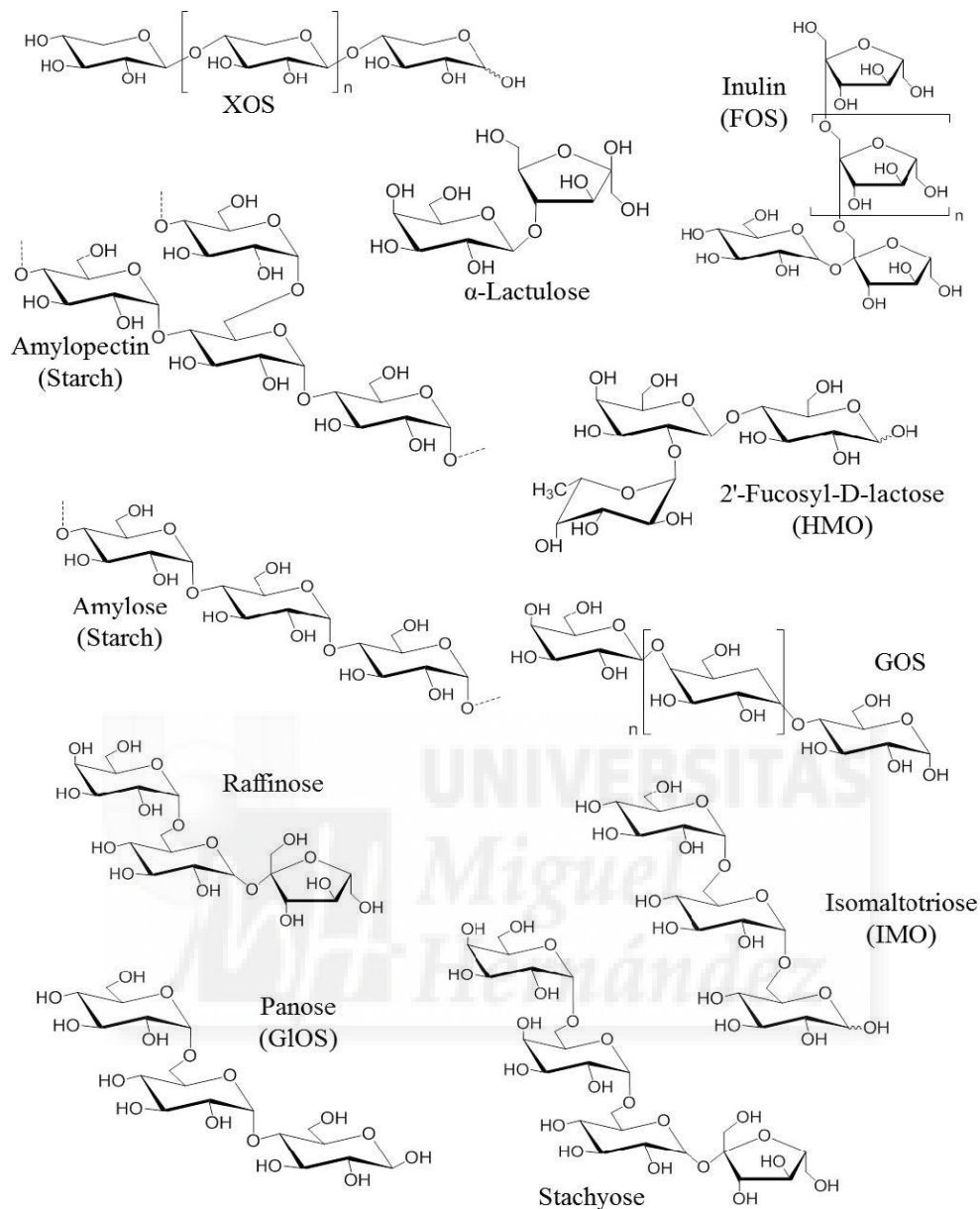


Figura 10: Estructuras químicas de las diferentes familias de prebióticos. FOS: fructooligosacáridos, GIOS: glucooligosacáridos, GOS: galactooligosacáridos, HMO: oligosacáridos de la leche humana, IMO: isomaltoligosacáridos. Fuente: *Fernández J, Redondo-Blanco S, Miguélez E, Villar C, Clemente A, Lombo F. Efectos saludables de los prebióticos y sus metabolitos contra las enfermedades intestinales y el cáncer colorrectal. AIMS Microbiology 2015, 1(1):48-71.*

Los prebióticos pasan por el tracto digestivo sin sufrir transformaciones enzimáticas, pero una vez que llegan al colon, estos oligosacáridos son reconocidos como una fuente de carbono adecuada para diversas bacterias colónicas probióticas, como las bacterias del ácido láctico del género

Bifidobacterium y *Lactobacillus*, que generan grandes cantidades de AACC (ácidos grasos de cadena corta) después de su fermentación, principalmente lactato, piruvato, acetato, propionato y butirato, junto con grandes cantidades de dióxido de carbono e hidrógeno molecular. El butirato es el AGCC más importante y se ha identificado como un modulador de la acetilación de histonas y, por lo tanto, puede aumentar la accesibilidad de muchos genes a factores transcripcionales (activadores o represores)¹⁸. El butirato es producido por los géneros *Clostridium*, *Eubacterium* y *Ruminococcus*, mientras que otros AGCC, como el acetato o propionato, son producidos por bacterias de ácido láctico de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Como se mencionó anteriormente, los prebióticos estimulan la actividad de las bacterias del ácido láctico mucho más que las bacterias productoras de butirato. Entonces el butirato solo no puede explicar los efectos de los prebióticos en el sistema inmune intestinal; el propionato y el acetato también deben tener un papel clave en la regulación de la expresión de los genes del sistema inmune¹³. Los simbióticos son una combinación de probióticos y prebióticos. Xue Z y colaboradores afirman que el uso de simbióticos puede aumentar el número de bifidobacterias y lactobacilos, optimizar la composición de la flora colónica y reparar la barrera biológica dañada en el modelo dañado de la barrera de la mucosa. Mientras tanto, puede aumentar el grosor de la mucosa en el colon, disminuir la permeabilidad intestinal y reparar la barrera mecánica dañada, lo que reduce la posibilidad de translocación bacteriana o de antígenos bacterianos en el colon.¹⁸

Inconvenientes asociados al uso de probióticos.

Es evidente que los microorganismos probióticos tienen beneficios para la salud pero existen evidencias clínicas que cuestionan su inocuidad. Brunser O. revela que la incidencia de sepsis por probióticos, principalmente *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, es muy baja, del orden de 0,0021%. Las personas inmunodeprimidas generalmente tienen efectos beneficiosos al recibir probióticos, pero pueden experimentar reacciones negativas como una

sepsis¹⁹.

Algunos informes médicos también han destacado que los lactobacilos y las bifidobacterias se han asociado con infecciones oportunistas humanas tales como endocarditis infecciosa, sepsis, bacteriemia, neumonía, abscesos abdominales, peritonitis, meningitis, infecciones urológicas, enfermedades vasculares reumáticas, en personas inmunodeprimidas y pacientes con sensibilización alérgica y trastornos autoinmunes¹⁹.

Para superar los efectos adversos asociados con los probióticos, se prefieren los metabióticos debido a su estructura química conocida, dosis efectiva, garantía de seguridad y mayor vida útil.¹⁹ Los metabióticos son metabolitos producidos por los probióticos que ayudan a mantener la homeostasis en el intestino y mejorar el crecimiento de bacterias que inhiben la conversión de procarcinógenos en carcinógenos al disminuir niveles dañinos de enzimas como nitroreductasa, β -glucuronidasa y β -glucosidasa²⁰.

Los procarcinógenos se convierten en carcinógenos por enzimas que conducen al inicio del CCR. Este proceso se ve acelerado por diversos factores como las citocinas inflamatorias, las alteraciones genéticas y epigenéticas (hiperacetilación de histonas) que producen una hiperproliferación de colonocitos que produce metástasis por falta de integridad intestinal y producción de metaloproteinasas. Los metabióticos son capaces de inhibir la conversión de procarcinógeno a carcinógeno creando un ambiente de pH bajo en la luz colónica y obstaculizando la síntesis y la actividad de enzimas dañinas. También actúan como inhibidores de las HDAC (histonas desacetilasas) a través de transportadores SMCT/MCT que conducen a una apoptosis potenciada de células cancerosas. Por otro lado, son capaces de modular la inflamación aumentando el nivel de citocinas antiinflamatorias (IL-10).

Mantienen la integridad intestinal mejorando la expresión de proteínas de unión estrecha (occludinas, cingulinas) e inhiben la MMP para impedir la metástasis de células cancerosas. Además mejoran la expresión de GPR, los receptores de superficie celular de AACC (Figura 11)²⁰.

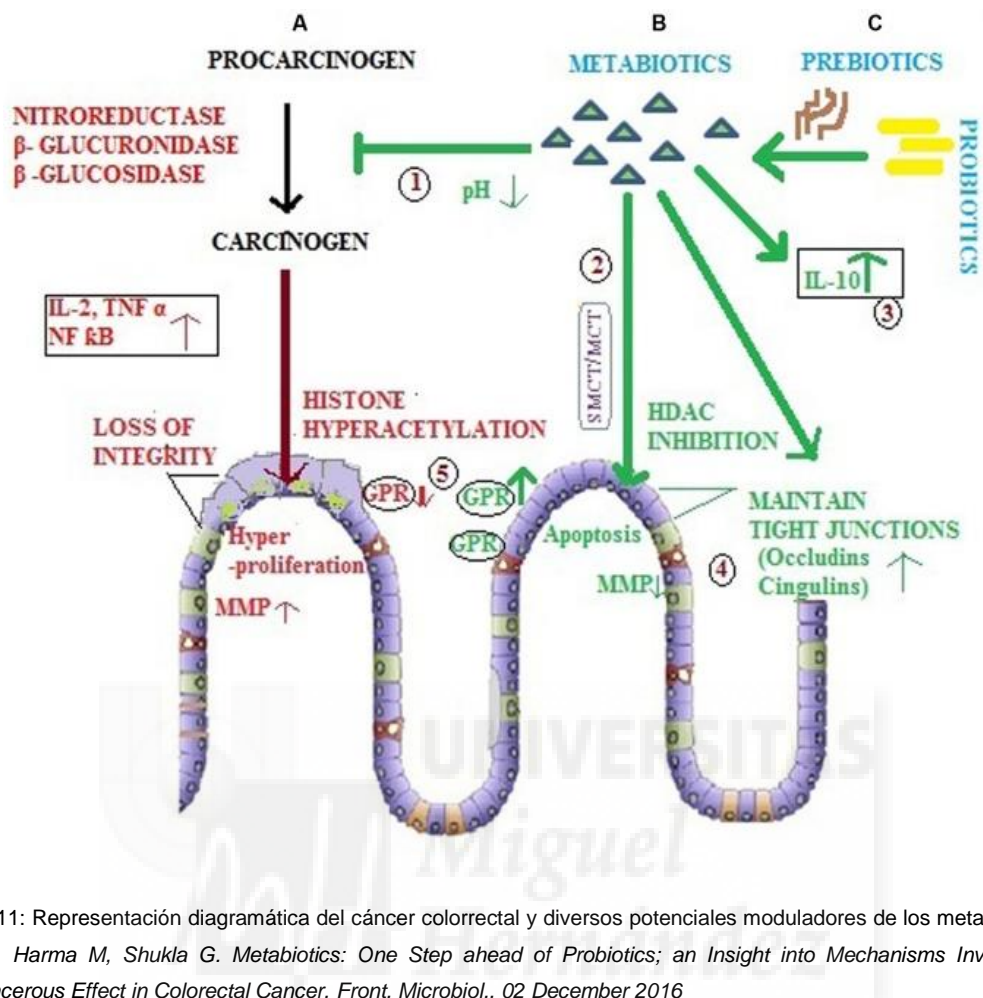
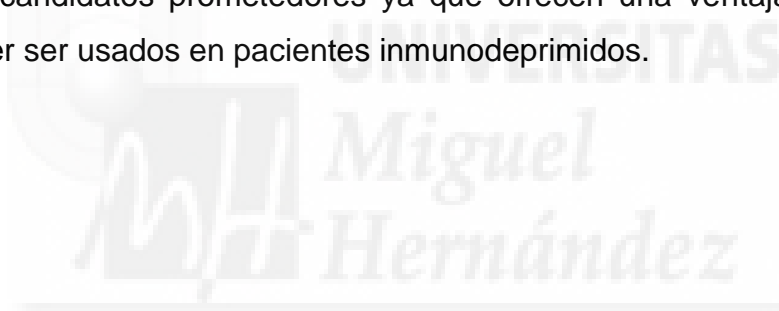


Figura 11: Representación diagramática del cáncer colorrectal y diversos potenciales moduladores de los metabióticos.
 Fuente: Harma M, Shukla G. Metabiotics: One Step ahead of Probiotics; an Insight into Mechanisms Involved in Anticancerous Effect in Colorectal Cancer. *Front. Microbiol.*, 02 December 2016

6. Conclusiones

- La disbiosis (desequilibrio microbiano) a nivel intestinal está asociada con el desarrollo de múltiples enfermedades crónicas, incluido el CCR. Múltiples estudios han determinado los taxones que están directamente asociados a esta patología y el mecanismo implicado en su desarrollo.
- La relación del sistema inmune con la microbiota posee un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis metabólica y el desarrollo del cáncer colorrectal.
- Las evidencias respaldan los beneficios terapéuticos de probióticos, prebióticos y simbióticos en la prevención del CCR. Sin embargo, la experiencia clínica ha demostrado que el uso de probióticos debe ser limitado cuando se administra a ciertos grupos de riesgo. Los metabióticos son candidatos prometedores ya que ofrecen una ventaja adicional al poder ser usados en pacientes inmunodeprimidos.



7. Referencias bibliográficas.

1. J. Galceran, A Ameijide, M Carulla, A Mateos, J. R. Quiro, D. Rojas, et al. REDECAN Working Group. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol.* 2017; 19(7):799-825. Doi: 10.1007/s12094-016-1607-9.
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2017. Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf
3. Molina-Villaverde R, Lopez-Gómez M, Jiménez-Gordo A, Álvarez-Mon Soto M. *Cáncer colorrectal. Medicine.* 2017; 12(32):1911-8.
4. Tuan J, Chen Y. Dietary and Lifestyle Factors Associated with Colorectal Cancer Risk and Interactions with Microbiota: Fiber, Red or Processed Meat and Alcoholic Drinks. *Gastrointest Tumors.* 2016; 3: 17–24. Doi: 10.1159/000442831
5. H. Akın, N. Tözün. Diet, Microbiota, and Colorectal Cancer. *J Clin Gastroenterol.* 2014; 48: 67–69. Doi:10.1097/MCG.0000000000000252
6. Peláez C, Requena T. La microbiota intestinal. Madrid: Editorial CSIC; 2017.
7. Raman M, Ambalam P, Kondepudi K, Pithva P, Kothari P, Patel A, et al. Potential of probiotics, prebiotics and synbiotics for management of colorectal cancer. *Gut Microbes.* 2013; 181–192 DOI:10.4161/gmic.23919
8. Mara-Kich D, Vincenzi A, Majolo F, Volken-Souza F, Goettert M. Probiotic: effectiveness nutrition in cancer treatment and prevention. *Nutr Hosp.* 2016; 33(6):1430-1437. Doi: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.806>
9. Nistal E, Fernández-Fernández N, Vivas S, Olcoz JL. Factors determining colorectal cancer: the role of the intestinal microbiota. *Front Oncol.* 2015; 5: 220. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00220>
10. Nakatsu G, Li X, Zhou H, Sheng J, Hei-Wong S, Ka-Kai-Wu W, et al. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis. *Nature communications.* 2015; 6:8727. Doi: 10.1038/ncomms9727
11. Hibberd A, Lyra A, Ouwehand A, Rolny P, Lindegren H, Cedgård L, et al. Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified

- by probiotic intervention. *BMJ Open Gastro* 2017; 4: e000145. Doi:10.1136/bmjgast-2017-000145
12. Gourbeyre P, Denery S, Bodinier M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. *J Leukoc Biol.* 2011; 89. Doi: 10.1189/jlb.1109753
 13. Ambalam P, Raman M, Purama R, Doble M. Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016; 119-131. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.009>
 14. Gao Z, Guo B, Gao R, Zhu Q, Qin H. Microbiota dysbiosis is associated with colorectal cancer. *Front Microbiol.* 2015; 6: 20. Doi: 10.3389/fmicb.2015.00020
 15. Uronis JM, Muhlbauer M, Herfarth HH, Rubinas TC, Jones GS, Jobin C. Modulation of the intestinal microbiota alters colitis-associated colorectal cancer susceptibility. *Plos one.* 2009; 4(6): e6026. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006026>
 16. Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients.* 2013, 5(4), 1417-1435. Doi: 10.3390/nu5041417.
 17. Fernández J, Redondo-Blanco S, Miguélez E, Villar C, Clemente A, Lombo F. Healthy effects of prebiotics and their metabolites against intestinal diseases and colorectal cancer. *AIMS Microbiology.* 2015; 1 (1): 48-71. doi: 10.3934 / microbiol.2015.1.48
 18. Xue Z, Yu J, Zhao M, Kang W, Ma Z. Effects of synbiotics on intestinal mucosal barrier in rat model. *Clinical Nutrition Experimental.* 2017; 13: 12-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yclnex.2017.02.001>
 19. Brunser O. Probiotics: innocuousness, prevention and risks. *Rev. chil. pediatr.* 2017; 88 (4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062017000400015>
 20. Sharma M, Shukla G. Metabiotics: One Step ahead of Probiotics; an Insight into Mechanisms Involved in Anticancerous Effect in Colorectal Cancer. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 1940. Doi: 10.3389/fmicb.2016.01940
 21. J. Mañé Almero. In vivo experimental models of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Nutr. Hosp.* 2007; 22(2):178-89. Disponible

en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000200007

22. Dejea C, Fathi D, Craig J, Boleij A, Taddese R, Geis A, et al. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria. *Science*. 2018; 359(6375):592-597. doi: 10.1126/science.aah3648.

