

## Microbioma humano y cáncer: visión y perspectivas

### Human microbiome and cancer: vision and perspectives

Gloria Inés Lafaurie<sup>1\*</sup>, Andrés F. Cardona<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto UIBO, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Dirección de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

Aceptado: 17 marzo 2025

Publicado: 18 noviembre 2025

\*Correspondencia: Gloria Inés Lafaurie Villamil. institutouibo@gmail.com

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo, a pesar de diversos esfuerzos para reducir su incidencia. Las muertes por neoplasias son responsables de una de cada seis defunciones a nivel global, lo que representó en 2022 cerca de 10 millones de pérdidas atribuibles a la enfermedad<sup>1</sup>. Estimaciones de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC) han demostrado que una de cada cinco personas desarrollará cáncer a lo largo de la vida, particularmente cánceres de pulmón (2.5 millones de casos nuevos/año o 12,4% de todos los cánceres a nivel mundial), mama (11,6%), colorrectal (9,6%), próstata (7,3%) y gástrico (5%)<sup>2</sup>. Las proyecciones temporales no parecen alentadoras; para 2040, se espera un incremento anual de los casos incidentes del 56%, lo que corresponde a 30,2 millones de casos/año<sup>3</sup>. En este sentido, durante los siguientes 15 años se espera un incremento del 63% y 73% en el número de casos nuevos (3,2 millones de casos nuevos/año) y muertes por carcinoma colorrectal (1,6 millones de muertes/año) a nivel global, respectivamente<sup>3</sup>. Actualmente, la mayor prevalencia se encuentra en los países con ingresos altos, donde con frecuencia se encuentra la población con mayor esperanza de

vida al nacer, aquellos con mejor educación y estándares de calidad de vida<sup>4</sup>. Sin embargo, en el futuro cercano, dos terceras partes de los casos nuevos se diagnosticarán en los países con menor acceso a recursos económicos<sup>4</sup>.

El consumo de tabaco y alcohol, dietas poco saludables, la inactividad física, la contaminación ambiental y el envejecimiento poblacional son factores que modifican negativamente el riesgo de cáncer. Por más de cincuenta años, el tabaquismo ha sido el factor modificable más intervenido por políticas públicas para reducir la incidencia de múltiples neoplasias a nivel global. Estos esfuerzos han logrado avances significativos para controlar la exposición al humo por combustión del tabaco, evento más evidente en los países con ingresos altos, y marginal en el Sudeste Asiático y en Oriente Medio<sup>5</sup>. A pesar de los esfuerzos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), mundialmente hay 1.250 millones de adultos consumidores de tabaco, lo que implica que aproximadamente 1 de cada 5 adultos se exponen habitualmente al cigarrillo<sup>5</sup>. A nivel global, la prevalencia de tabaquismo en adultos para el 2020 fue del 32,6% y 6,5% entre hombres y mujeres, respectivamente<sup>6</sup>.

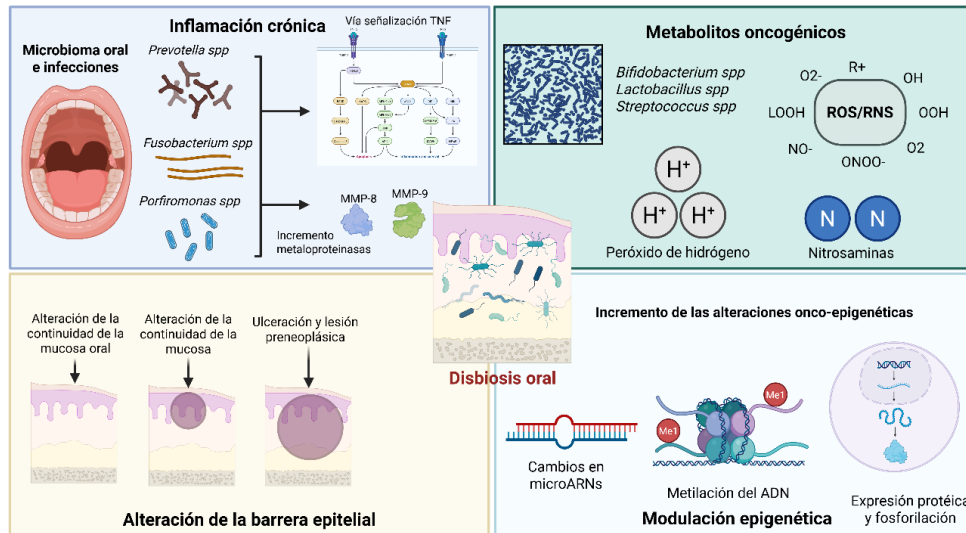
Desde 1990, la disminución global en la prevalencia de tabaquismo fue del 30%, sin embargo, la mortalidad atribuible supera los 7 millones de personas/año. La reducción ha sido notable en los países con mayor desarrollo socio demográfico, y en algunos como Brasil, donde la prevalencia ha disminuido 70% en las últimas tres décadas<sup>6</sup>. Por el contrario, la disminución del tabaquismo en la mayoría de los países de ingresos bajos y medios ha sido marginal; allí, más de la mitad de los hombres continúa fumando, particularmente en países como China, Indonesia y en las islas del Pacífico<sup>7</sup>.

Cáncer es un término genérico utilizado para designar un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo. Por un largo tiempo se consideró como una enfermedad multicausal relacionada con variaciones genéticas asociadas con errores aleatorios del ADN durante la división celular anormal. No obstante, el componente mutacional somático omitió por largo tiempo la ontogénesis y la filogenia de la enfermedad<sup>8</sup>. La proliferación autónoma parece ser un estado latente por defecto, integrado en el proceso orgánico y dependiente de la selección natural. Además, la expansión de los clones anormales no se limita a los tejidos tumorales, sino que también se encuentra durante el proceso de senectud tisular y en otras enfermedades crónicas, donde la hiperproliferación da como resultado una expansión oligoclonal. Para complicar un poco más el panorama de la evolución dependiente de las alteraciones somáticas, existen interacciones en niveles superiores entre subclones de células tumorales y el estroma, hallazgo que afecta el comportamiento del tumor<sup>9</sup>. Más allá de la interdependencia celular y la estimulación mutua directa, existe complementariedad funcional en cada uno de los ecosistemas tumorales, incluyendo el primario y las metástasis. Dicha comunicación depende de del metabolismo tumoral, de la liberación de radicales libres de oxígeno, de la promoción de la angiogénesis, y de la alteración de la mecánica tisular que afecta la inmunidad natural. Por lo tanto, si se considera el cáncer como un sistema biológico en evolución dinámica, se debe considerar la estasis celular y los estallidos repentinos asociados con eventos evolutivos, la selección grupal celular, la construcción

de nichos que modifica el entorno de forma selectiva, el estructuralismo que contribuye a moldear el fenotipo tumoral, y la interrelación con comensales de origen bacteriano, viral y parasitario<sup>10</sup>.

La microbiota, que comprende bacterias, hongos, microalgas, protozoos y virus, tiene el potencial de favorecer el desarrollo y progresión del cáncer a través de la síntesis directa de carcinógenos, ejerciendo efectos genotóxicos, por la inactivación directa de genes, el inicio de procesos inflamatorios locales que conducen a alteraciones en el microambiente local, o el deterioro de la funcionalidad del sistema inmunitario que resulta en inmunosupresión<sup>11</sup>. Estudios recientes indican que el microbioma desempeña un papel importante en la modulación de la eficacia y toxicidad de diferentes agentes quimioterapéuticos (irinotecán, 5-fluorouracilo, oxaliplatino, ciclofosfamida, Gemcitabina y metotrexato) y de la inmunoterapia<sup>12</sup>. Actualmente, parece evidente que algunos desenlaces oncológicos se ven altamente influenciados por la composición y función del microbioma, hallazgo por lo que se ha generado una imperiosa necesidad de valorar enfoques terapéuticos personalizados que incluyan el comportamiento y variabilidad del microbioma<sup>13</sup>. La **Figura 1** muestra el impacto del microbioma en diferentes tumores sólidos.

De acuerdo con Susan Prescott la interacción entre el microbioma y el ecosistema tumoral se definió tempranamente en 1988 por Whipps, Lewis, y Cooke, en una publicación que analizó el papel de los hongos en diversos sistemas de control biológico, y no como se señaló posteriormente por el premio Nobel Joshua Lederber en 2001. Esta publicación definió el microbioma como una comunidad característica que ocupa un hábitat razonablemente bien definido que posee propiedades fisicoquímicas distintivas<sup>14</sup>. Es por esto que dicha definición no solo incluye a los microorganismos involucrados, sino que también implica su interacción, interrelación y actividad. Por otra parte, el término microbioma se popularizó con el desarrollo del proyecto Microbioma Humano financiado por el Instituto Nacional de Salud (del inglés, *National Health Institute*) de los Estados Unidos entre 2006 y 2017. Su objetivo principal fue caracterizar



**Figura 1.** Cambios tumorales inducidos por la variabilidad del microbioma oral.

la microbiota de diversas estructuras corporales, entre ellas, las fosas nasales, la cavidad oral, la piel, el tracto gastrointestinal y el urogenital. Si bien la primera fase del estudio se basó en la caracterización de múltiples bacterias, varias evaluaciones posteriores utilizaron el término “microbioma” cuando el estudio de los microorganismos se hace a través de la secuenciación del ADN ribosomal 16S16S (ADNr 16S).

De acuerdo con los resultados iniciales de este importante proyecto, las bacterias superan a las células somáticas corporales en una relación de uno a diez. Es así, como este programa concluyó que el organismo humano es una mezcla de la expresión de genes de nuestro propio genoma en adición al del microbioma. Sin embargo, solo con el desarrollo de otras técnicas ómicas, como la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica, fue posible orientar la metagenómica para identificar y caracterizar los genomas de estas comunidades, sus ARNm, proteínas y metabolitos. Su integración permitió comprender mejor la patogénesis tumoral e impulsar enfoques preventivos y terapéuticos en el marco de la atención personalizada de los pacientes.

Los dos microbiomas más estudiados con relación a la evolución tumoral son el intestinal y el oral. El primero de estos, es complejo y tiene funciones particulares que incluyen la digestión de carbohidratos complejos no digeribles, la degradación de la fibra, la producción de las vitaminas B y K, la regulación del sistema inmune, y la producción de neurotransmisores y hormonales como el cortisol<sup>15</sup>. La disbiosis intestinal afecta diferentes sistemas biológicos debido a la proliferación no controlada de bacterias, hongos, protistas, arqueas y virus. La variabilidad del microbioma intestinal ha sido documentada especialmente en pacientes con carcinoma colorrectal (CCR), donde su  $\alpha$ -diversidad y los ácidos grasos de cadena corta disminuyen, en oposición al aumento del glutamato. De manera interesante, las asociaciones más consistentes con cáncer se han observado en sujetos con aumento de bacterias como el *Fusobacterium*, las *Porphyromonas* y los *Peptostreptococcus* en muestras fecales. Estas bacterias de origen oral asociadas a los pacientes con enfermedad periodontal pueden alterar la composición de la microbiota residual, en presencia de biopelículas complejas, lo que favorece la disbiosis intestinal. Esta alteración, impulsada en la vía oral, promueve respuestas

inmunitarias e inflamatorias aberrantes, que eventualmente conducen a la tumorigénesis del CCR<sup>16</sup>.

El microbioma oral es el genoma colectivo de la comunidad ecológica de microbios simbióticos, comensales y patógenos que residen en la cavidad oral, conformando un ecosistema dinámico y simbiótico<sup>17</sup>. La disbiosis oral está caracterizada por un desequilibrio en la abundancia relativa (cuantitativa y cualitativa) de las especies microbianas que habitan el hábitat oral, lo que promueve el incremento de las especies proteolíticas, anaeróbicas, acidófilas, acidogénicas y sacarolíticas, y disminuye las especies aeróbicas. Estos eventos promueven el inicio y la evolución de las neoplasias como el cáncer de cabeza y cuello, de esófago, y el cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los cambios en el microbioma oral alteran la actividad y señalización dependiente de TP53 favoreciendo la apoptosis del entorno celular normal. Además, se asocia con inflamación crónica y la con la migración de células inmunes supresoras (linfocitos FOXP3 y ayudadores) y derivadas de la médula ósea que afectan el microambiente tumoral<sup>18</sup>. Algunos microorganismos orales como la *Veillonella parvula* se asocian con la sobreexpresión de IL-17, PI3K, MAPK y ERK en células del tracto respiratorio superior e inferior, y promueven la migración e infiltración de linfocitos represores. Otros microorganismos orales desregulan funciones celulares básicas que suprimen la respuesta inmunitaria efectora, la homeostasis redox, la inflamación crónica y la transición epitelio mesenquimal. Las comunidades de microorganismos orales en la saliva se relacionan con la biodegradación de xenobióticos y, por otro lado, el metabolismo de aminoácidos y de azúcares con el metabolismo de poliaminas y de receptores sideróforos de hierro que se asocian con la promoción de ambientes propicios para el desarrollo del cáncer. De esta manera, el eje boca-intestino-tumor parece crucial para la evolución de varias neoplasias. Mientras las bacterias orales pasan las barreras biológicas y llegan al intestino por vía enteral o por vía hematogénea generando disbiosis, las bacterias benéficas como el *Bifidobacterium* y el *Lactobacillus* pueden promover la eficacia terapéutica de

medicamentos como los inhibidores de puntos de control (IPC) dirigido contra PD-1/L1 o CTLA-4 (19). Es por esto, que el estudio del microbioma oral y su metabolismo deben integrarse en el tratamiento de los pacientes con tumores sólidos como el CCR, el melanoma, el cáncer de vía biliar, el cáncer de pulmón, gástrico y de canal anal.

En relación con el tratamiento del cáncer, uno de los grandes avances recientes incluye el estudio y la manipulación del microbioma oral e intestinal. El estímulo del microbioma sobre el potencial inhibitorio de los IPCs aumenta las tasas de respuesta global y la supervivencia libre de progresión en melanoma, cáncer de pulmón y CCR. Sin embargo, no todos los pacientes responden de forma adecuada a la inmunoterapia. Dado que los microorganismos conviven con las células tumorales y que existen importantes interacciones entre ellas, el estudio del microbioma y su impacto en la respuesta al tratamiento es un reto presente. Estudios previos demuestran que un microbioma de vías respiratorias con alta concentración y dominancia como el *Fusobacterium nucleatum* (de origen oral) reduce la eficacia de la inmunoterapia utilizada como parte del tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas; no obstante, la *Prevotella nigrescens* se asocia con buena respuesta y mayor supervivencia en pacientes con la misma enfermedad. La investigación debe profundizar para establecer firmas moleculares que puedan ser utilizadas como marcadores de respuesta a los IPCs en pacientes con tumores sólidos susceptibles<sup>17,18</sup>.

Los principales mecanismos por los cuales la microbiota intestinal modula la inmunidad antitumoral consisten en la producción de pequeñas moléculas que pueden propagarse desde el intestino e influir en la respuesta inmunitaria antitumoral local y sistémica. Otras estrategias terapéuticas basadas en la modulación de la microbiota intestinal están siendo estudiadas, incluyendo el trasplante de materia fecal, los probióticos, el uso de microbiomas modificados, y los metabolitos microbianos específicos, diseños dispuestos para aumentar la eficacia de la inmunoterapia y promover el uso de la medicina de

precisión. Tanto la salud del microbioma oral como del microbioma intestinal deberían ser incorporadas en la práctica clínica oncológica<sup>18</sup>.

## Referencias

1. GLOBOCAN 2022. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf> [Consulta: 14 Mar 2025].
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-63. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
3. Cronin KA, Scott S, Firth AU, Sung H, Henley SJ, Sherman RL, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics. *Cancer.* 2022 Dec 15;128(24):4251-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.34479>
4. Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag CJ, Laversanne M, Vignat J, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut.* 2023 Feb;72(2):338-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327736>
5. Dai X, Gakidou E, Lopez AD. Evolution of the global smoking epidemic over the past half century: strengthening the evidence base for policy action. *Tob Control.* 2022 Mar;31(2):129-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2021-056535>
6. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2017 May 13;389(10082):1885-906. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30819-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30819-X)
7. Huang G, Pan Y, Luo Y. Total life expectancy and disability-free life expectancy and differences attributable to cigarette smoking among Chinese middle-aged and older adults. *BMC Geriatr.* 2024 Aug 8;24(1):663. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12877-024-05007-z>
8. Huang S, Soto AM, Sonnenschein C. The end of the genetic paradigm of cancer. *PLoS Biol.* 2025 Mar 18;23(3):e3003052. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3003052>
9. Vendramin R, Litchfield K, Swanton C. Cancer evolution: Darwin and beyond. *EMBO J.* 2021 Sep 15;40(18):e108389. Disponible en: <https://doi.org/10.15252/embj.2021108389>
10. Satgé D. Analysis of somatic mutations in cancer tissues challenges the somatic mutation theory of cancer. *Encyclopedia of Life Sciences.* 2013.
11. Ioliarakis I, Messaritakis I, Nikolouzakis TK, Hamilos G, Souglakos J, Tsiaoussis J. Oral bacteria and intestinal dysbiosis in colorectal cancer. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 25;20(17):4146. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms20174146>
12. Olsen I, Yilmaz Ö. Possible role of *Porphyromonas gingivalis* in orodigestive cancers. *J Oral Microbiol.* 2019 Jan 9;11(1):1563410. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/20002297.2018.1563410>
13. Huybrechts I, Zouiouich S, Loobuyck A, Vandenbulcke Z, Vogtmann E, Pisanu S, et al. The human microbiome in relation to cancer risk: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020 Oct;29(10):1856-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0288>
14. Prescott SL. History of medicine: origin of the term microbiome and why it matters. *Hum Microbiome J.* 2017;4:24-5.
15. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012 Jun 13;486(7402):207-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature11234>
16. Lu Y, Yuan X, Wang M, He Z, Li H, Wang J, et al. Gut microbiota influence immunotherapy responses: mechanisms and therapeutic strategies. *J Hematol Oncol.* 2022 Apr 29;15(1):47. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01273-9>
17. Hrnčir T. Gut microbiota dysbiosis: triggers, consequences, diagnostic and therapeutic options. *Microorganisms.* 2022 Mar 7;10(3):578. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10030578>
18. Wu Y, Shen N, Hope C, Noh HI, Richardson BN, Swartz MC, et al. A systematic review of the gut microbiome, metabolites, and multi-omics biomarkers across the colorectal cancer care continuum. *Benef Microbes.* 2024 Aug 14;15(6):539-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1163/18762891-bja00026>