

## Microbiota y cáncer: una relación complicada

Erina Petrera

Laboratorio de Virología: Agentes antivirales y citoprotectores. Departamento de Química Biológica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires

Contacto: Erina Petrera - epetrera@qb.fcen.uba.ar

Es sorprendente leer sobre la microbiota humana y su relevancia en nuestras vidas, pero si hablamos de la compleja relación entre microbiota y cáncer, la sorpresa puede ser aún mayor.

Desde hace muchísimos años se ha relacionado a la microbiota con el cáncer. Según una publicación de la revista Science [1], en papiros del año 1550 a.C. ya se hace referencia al tratamiento de tumores con emplastos seguidos de una incisión que causaba una infección. Más adelante en el tiempo se describe la regresión espontánea de algunos tumores en presencia de infecciones bacterianas; hasta se generaron vacunas usando bacterias vivas o inactivadas por calor para ser aplicadas en pacientes con cáncer terminal. También se les atribuyó a las bacterias el origen del cáncer ya que se las podía aislar de los tumores, hasta que se descubrió que la bacteria en cuestión era una bacteria comensal de la piel. Luego llegó la hora de culpar a los virus debido al descubrimiento de un virus oncogénico en pollos y, aunque se encontraron otros virus como Epstein-Barr, papiloma y hepatitis, no se pudo encontrar una causa viral para todos los tipos de cáncer.

Ahora luego de muchos años de investigación se cree que los microorganismos pueden tener un rol importante tanto en el diagnóstico, en la patogenia como en el tratamiento del cáncer.

El cáncer es la primera causa de muerte en el mundo. Se estima que alrededor de 10 millones de personas murieron por cáncer en el año 2020. Los tipos más comunes son: el cáncer de mama, de pulmón, de colon y recto, y el cáncer de próstata. [2]

El cáncer surge de la transformación de células normales en células tumorales, en un proceso formado por muchas etapas donde los cambios se deben a la interacción entre los factores genéticos de la persona y determinados agentes externos. Estos se dividen en tres categorías: los carcinógenos físicos, como la luz ultravioleta y las radiaciones ionizantes; los carcinógenos químicos, como asbestos, componentes del humo del tabaco, alcohol, contaminantes de la comida y arsénico presente en el agua; y carcinógenos biológicos, como las infecciones producidas por ciertos virus, bacterias y parásitos.

Según la Organización Internacional de Registros de Cáncer (IACR), de las  $10^{12}$  especies microbianas existentes, solo 11 son carcinógenos humanos. Entre ellos, nueve son virus (virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus del sarcoma de Kaposi, virus de la inmunodeficiencia humana-1, virus del papiloma humano y virus linfotrópico de células T humanas tipo 1), tres son trematodos (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* y *Schistosoma haematobium*) y el restante es una bacteria (*Helicobacter pylori*) [3]. Es preocupante el dato de la OMS que indica que las infecciones que causan cáncer, como el virus de papiloma humano y la hepatitis, son responsables del 30% de los casos de cáncer

en los países de bajos y medios recursos [2].

Los microorganismos no necesitan ser carcinógenos para estar relacionados con el cáncer, también pueden ser cómplices debido a que generan diversos metabolitos que promueven la carcinogénesis en determinadas condiciones, aunque son insuficientes para causar cáncer por sí mismos. Generalmente esto se debe a funciones inmunomoduladoras de la microbiota.

Nuestro cuerpo está formado aproximadamente por la misma cantidad de células humanas que microbianas, siendo el número de genes microbianos (microbioma) cien veces mayor que el de nuestros genes. Para comprender la relación de la microbiota con el cáncer es importante conocer su distribución. Alrededor de  $4 \times 10^{13}$  células microbianas pertenecientes a 3000 especies distintas habitan en el cuerpo humano: el 97% son bacterias en el colon, 2 a 3% son bacterias extracolónicas (intestino proximal, piel, pulmones, etc.) y 0,1 a 1% son arqueas y eucariotas.

Si bien la mayoría de las relaciones cáncer-microorganismos propuestas se centran en la microbiota intestinal, estudios recientes sugieren la existencia de la microbiota intratumoral. Con el advenimiento de los estudios de secuenciación metagenómica, se ha encontrado a la microbiota como un componente del microambiente tumoral, afectando imperceptiblemente la progresión tumoral y la respuesta a los tratamientos antitumorales actuales. ¿Cómo llegan los microorganismos al tumor? Las teorías difieren según el tipo de cáncer. Las migraciones desde el tracto gastrointestinal por conexión anatómica pueden ser la principal fuente de microbiota intratumoral en los cánceres del sistema digestivo. Por otro lado, se cree que en las metástasis hepáticas derivadas del cáncer colorectal el microbioma puede viajar con las células tumorales primarias. Además, algunos órganos de la mucosa, como el pulmón, albergan una gran variedad de microorganismos debido a la exposición al entorno externo, la microbiota intratumoral puede surgir de los tejidos adyacentes normales. También se planteó la hipótesis de que la vasculatura del tumor es irregular y tiene fugas, lo que puede permitir que algunas especies microbianas en el torrente sanguíneo entren en el microambiente tumoral. El suministro de sangre insuficiente conduce a la condición necrótica e hipóxica dentro del tumor, que junto con la inmunosupresión favorecen la replicación microbiana local [4]. Los mecanismos cancerígenos subyacentes de la microbiota intratumoral, que incluyen principalmente la inducción de daños en el ADN, la activación de vías de señalización oncogénicas y la supresión de la respuesta inmunitaria, difieren significativamente en diversos órganos y no se conocen por completo.

En busca de nuevas terapias contra el cáncer, algunas especies microbianas nativas o modificadas genéticamente podrían acumularse y replicarse específicamente dentro de los tumores para iniciar la inmunidad antitumoral.

Por otro lado, también se plantea que la microbiota, especialmente la intestinal, puede ser beneficiosa para el tratamiento del cáncer. En la homeostasis, la microbiota intestinal proporciona la tonificación del sistema inmunitario, necesaria para potenciar los efectos de los fármacos anticancerígenos. Al perfilar la comunidad microbiana de los pacientes, se podría evaluar la presencia de los microorganismos esenciales para potenciar los resultados clínicos. Se conocen algunos, y podrían establecerse varios procedimientos para modificar la composición de la microbiota, incluido el uso de antibióticos seleccionados y la administración de especies bacterianas.

Otras funciones de la microbiota, como el metabolismo de nutrientes, la exclusión de patógenos y la formación de *biofilms*, aún deben abordarse en el contexto de la eficacia de la terapia contra el cáncer.

Este nuevo paradigma destaca la fascinante relación entre la inmunidad del huésped, el cáncer y la microbiota, y aunque aún quedan muchos desafíos, una mejor comprensión de las funciones de los microorganismos en el cáncer puede habilitar un nuevo y poderoso conjunto de herramientas para mejorar la atención al paciente.

## Referencias:

1. **Sepich-Poore G, Zitvogel L, Straussman R, Hasty J, Wargo JA, Knight R.** (2021) The microbiome and human cancer. *Science* 371: 1331
2. **WHO.** Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Accesado 19/12/2022.
3. **IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Biological agents** (2012) A review of human carcinogens. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 100: 1–441. pmid: 23189750
4. **An Y, Zhang W, Liu T, Wang B, Cao H.** (2021) The intratumoural microbiota in cancer: new insights from inside. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer.* 1876:188626. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188626>.

## Bibliografía:

**Perez-Chanona E, Trinchieri G** (2016) The role of microbiota in cancer therapy. *Current Opinion in Immunology.* 39:75-81 <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.01.003>.

**Tsvetikova SA, Koshel EI** (2020) Microbiota and cancer: host cellular mechanisms activated by gut microbial metabolites. *International Journal of Medical Microbiology*, 310:151425. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2020.151425>.

**Química Viva**

ISSN 1666-7948

[www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar](http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar)

Revista Química Viva

Volumen 21, Número 3, Diciembre de 2022

ID artículo: E0239

DOI: no disponible

[Versión online](#)