

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas

Escuela Profesional de Ingeniería Biotecnológica



REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL MICROBIOMA INTESTINAL EN RELACIÓN AL CÁNCER DE MAMA Y SU POTENCIAL USO COMO BIOMARCADOR

Tesis presentada por la Bachiller:

Zavala Salas, Araceli Delia

Para optar por Título Profesional de:

Ingeniera Biotecnóloga.

Asesora:

MSc. Lopez Alvarez, Natalia

Arequipa- Perú

2022

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
INGENIERIA BIOTECNOLOGICA
TITULACIÓN CON TESIS
DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 20 de Septiembre del 2022

Dictamen: 005306-C-EPIB-2022

Visto el borrador del expediente 005306, presentado por:

2016202392 - ZAVALA SALAS ARACELI DELIA

Titulado:

**REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL MICROBIOMA INTESTINAL EN RELACIÓN AL CÁNCER DE MAMA
Y SU POTENCIAL USO COMO BIOMARCADOR**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**1072 - BERNABE ORTIZ JULIO CESAR
DICTAMINADOR**



**2394 - CORDOVA BARRIOS CINTHIA CAROL
DICTAMINADOR**



**3060 - CARPIO CARPIO JOSE MIGUEL
DICTAMINADOR**



DEDICATORIA

A mis padres y mis maestros, que sin ellos
no hubiera podido llegar donde estoy.
Gracias por impulsarme a seguir.



INDICE GENERAL

DEDICATORIA.....	iii
INDICE GENERAL.....	iv
INDICE DE FIGURAS	iv
LISTA DE ABREVIATURAS	vi
RESUMEN.....	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUCCIÓN:	3
2. METODOLOGÍA:	5
3. CUERPO DE LA REVISION:.....	6
3.1. El Cáncer de mama.....	6
3.2. El Microbioma.....	8
3.3. El Microbioma intestinal	12
3.4. Mecanismos e interacción de los microorganismos en el cáncer de mama.....	19
3.5. Biomarcadores, microbioma y cáncer de mama.....	27
3.6. Microorganismos potenciales como biomarcadores.....	29
4. PERSPECTIVAS FUTURAS:	32
5. CONCLUSIONES:	37
6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:.....	40

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Composición bacteriana de la MI a nivel de género ya nivel de fflum o clase .. 13

Figura 2. Una representación esquemática de la resistencia a la colonización 14

Figura 3. Una representación esquemática de las capas intestinales,..... 17

Figura 4. Explicación resumida del metabolismo del estrógeno con la intervención de la microbiota en el cáncer de mama 21



LISTA DE ABREVIATURAS

CCR: cáncer colon rectal

CHC: carcinoma hepatocelular

CM: cáncer de mama

DCA: ácido desoxicólico

EII: enfermedad intestinal inflamatoria

GBA: eje intestino-cerebro

GI: gastrointestinal

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

IMC: índice de masa corporal

LPS: lipopolisacáridos

MetaHIT : Metagenómica del Tracto Intestinal Humano

MI: microbiota intestinal

NCI: Instituto Nacional del Cancer

NGS: secuenciación de próxima generación

NK: células T asesinas naturales o natural killer

Q: Queuine

RE: receptor de estrógeno

RP: receptor de progesterona

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results

TME: microambiente tumoral

TNBC: cáncer de mama triple negativo

FAO: Organización de Alimentación y Agricultura

OMS: Organización Mundial de la Salud



RESUMEN

El cáncer de mama afecta a 1 de cada 8 mujeres en todo el mundo y es la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en pacientes femeninas. La mayoría de los casos de cáncer de mama son de causa desconocida; pocos están vinculados a la predisposición genética y algunos surgen esporádicamente. Encontrar la causa de estos casos esporádicos es un área importante en la investigación del cáncer. Actualmente ya se comprobó que las bacterias pueden afectar el desarrollo de algunos tipos de cáncer, incluido también el metabolismo del estrógeno (“estroboloma”) y la regulación inmunitaria. Las investigaciones actuales sobre el microbioma muestran vínculos entre la disbiosis y el cáncer de mama. Esta revisión realizó una recopilación y análisis de diferentes investigaciones actuales que demuestran la relación y fuerte potencial del microbioma intestinal como biomarcador en el cáncer de mama. Con lo recolectado se concluyó que el microbioma intestinal puede tener aplicaciones significativas como biomarcador del tipo diagnóstico, pronóstico y tener aplicación en el manejo de cáncer de mama, haciendo posible mejorar el efecto de los tratamientos usados en el cáncer de mama. Aunque todavía las pruebas exitosas se muestran en modelos murinos, faltarían pruebas clínicas con pacientes humanos para lograr su aplicación en el campo de la medicina.

Palabras clave: cáncer de mama, disbiosis, microbioma intestinal

ABSTRACT

Breast cancer affects 1 in 8 women worldwide and is the leading cause of cancer-related death in female patients. Most cases of breast cancer are of unknown cause; few are linked to genetic predisposition and some arise sporadically. Finding the cause of these sporadic cases is an important area of cancer research. It has now been proven that bacteria can affect the development of some types of cancer, including estrogen metabolism (“estrobolome”) and immune regulation. Current research on the microbiome shows links between dysbiosis and breast cancer. This review made a compilation and analysis of different current investigations that demonstrate the relationship and strong potential of the intestinal microbiome as a biomarker in breast cancer. With what was collected, it was concluded that the intestinal microbiome can have significant applications as a biomarker of the diagnostic and prognostic type and have application in the management of breast cancer, making it possible to improve the effect of the treatments used in breast cancer. Although successful tests are still shown in murine models, clinical tests with human patients would be lacking to achieve its application in the field of medicine.

Keywords: breast cancer, dysbiosis, gut microbiome.

1. INTRODUCCIÓN:

El cáncer viene siendo uno de los mayores problemas de salud en el mundo, por su alta incidencia, mortalidad y costos que genera. Aunque la incidencia del cáncer es menor en América del Sur (204,3 casos nuevos por 100 000 habitantes) que en Europa (281,5 por 100 000) o los EE UU (352,2 por 100 000), la mortalidad sigue siendo alta. Este hecho se debe principalmente a la detección del cáncer en etapas más avanzadas lo cual está en parte relacionado con un menor acceso a los servicios de salud para el tratamiento o diagnóstico temprano. En los EE. UU, el 60% de los casos de cáncer de mama son diagnosticados en las primeras etapas; mientras que, en Brasil sólo el 20% y en México sólo el 10% se diagnostican en una etapa temprana (1). Cifras estimadas dadas por “International Agency for Research on Cancer” de la Organización Mundial de la Salud en 2020 dan muestra de la mortalidad del cáncer en el mundo, cerca de 20 mil muertes y aproximadamente 3 mil con a causa del cáncer de mama, siendo esta la de mayor incidencia (2) . De estas cifras, aproximadamente dos tercios de las muertes a nivel mundial por cáncer se producen en países de bajos y medianos ingresos, debido a la presentación tardía y menor acceso al tratamiento (1).

En el Perú, el cáncer representa la primera causa de muerte. Para el año 2018, según Globocan, se diagnosticaron más de 66 mil nuevos casos y se registraron más de 33 mil muertes por cáncer. De estas, las tres patologías más frecuentes en las mujeres fueron cáncer de mama (19%) (3). En Arequipa, las cifras alcanzan a 84 fallecidos solo en el primer semestre del año 2021 (4).

Uno de los desafíos planteados por los Objetivos de Desarrollo Sostenible está enfocado en la falta de acceso a un diagnóstico y tratamiento efectivo y oportuno: en ausencia de programas efectivos de detección precoz del cáncer, los pacientes son diagnosticados en etapas muy tardías cuando el tratamiento curativo ya no es una opción (1). Las consecuencias de los retrasos en la atención y el cáncer avanzado son el aumento significativo de la mortalidad y discapacidad por cáncer; por lo tanto, es fundamental identificar las barreras para un diagnóstico y tratamiento oportunos (1). Estos números alarmantes reflejan la necesidad de medidas de detección estrictas, estrategias de prevención y tratamiento, y más estudios para comprender todos los posibles factores que influyen en el desarrollo del cáncer de mama (5).

Al igual que muchas otras enfermedades complejas, la susceptibilidad y la progresión del cáncer están influenciadas principalmente por las interacciones entre los genes y el medio ambiente. Recientemente hemos avanzado considerablemente en la comprensión de la genética y los mecanismos biológicos moleculares/celulares que subyacen a la carcinogénesis (6). Sin embargo, sabemos relativamente poco sobre qué factores ambientales influyen en la susceptibilidad al cáncer y la forma en que influyen (7).

Las bacterias, arqueas, eucariotas (como levaduras y otros hongos) y virus (incluidos los bacteriófagos) son factores ambientales a los que estamos continuamente expuestos. Estas comunidades microbianas se conocen como microbiota o microflora y los genes codificados o la función de ellos se denominan microbioma (6). Además del papel que desempeña en la modulación y el metabolismo inmunitarios, que afectan a la inflamación crónica y otros impulsores del cáncer, los genes bacterianos intestinales específicos (estroboloma) influyen en el equilibrio hormonal sexual y, posteriormente, pueden afectar la aparición, la progresión y el tratamiento de los cánceres dependientes de hormonas (8).

En el intestino, específicamente, se han caracterizado cientos de cepas bacterianas y más de 9 millones de genes que comprenden más de 3,000 millones de células. Este representa aprox. 0.5-2 kg del peso corporal total de cualquier individuo, y es su misma diversidad, a la que se le ha implicado en muchas enfermedades que incluyen la esfera gastrointestinal, neurológica, enfermedades autoinmunes y antiinflamatorias; por lo que a veces se las denomina órganos olvidados. Se puede considerar un órgano con un nivel de actividad productora y depuradora comparable con la del hígado (9). La microbiota desempeña funciones importantes, como la recolección y el almacenamiento de energía, las funciones metabólicas de fermentación y absorción de carbohidratos no digeridos, y la interacción con el sistema inmunológico. Mucho más allá del papel crucial en la nutrición y el metabolismo en el intestino, también se sabe que el microbioma intestinal influye en las funciones fisiológicas de otros órganos o tejidos, incluido el seno (10). La mayoría de las diferencias observadas en el microbioma están además relacionadas con los cambios en la microbiota (disbiosis). El microbioma alterado es muchas veces la razón detrás de la sobreexpresión de genes que pueden causar enfermedades complejas, y es uno de los principales

actores en las neoplasias malignas humanas como el cáncer (7).

El cáncer causa más muertes en todo el mundo que el VIH/SIDA, la tuberculosis, la malaria y la diabetes combinados. Hablando específicamente del cáncer de mama, tener un mejor control pretendería reducir la incidencia morbilidad y mortalidad del cáncer y mejorar la calidad de vida de los pacientes de cáncer mediante la implementación sistemática de intervenciones (basadas en evidencias científicas) para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento, etc. (11)

Por lo tanto, dada su gran influencia el microbioma humano tiene un gran potencial para ser utilizado como un biomarcador de detección temprana, seguimiento de la enfermedad y muy posiblemente tome un papel terapéutico en un futuro no tan lejano (12). En la presente revisión, proporcionamos una descripción general de cómo se estudia el microbioma intestinal (MI) y examinamos investigaciones recientes dirigidas a revelar las posibles relaciones entre la MI y el cáncer de mama. Finalmente, discutimos las limitaciones actuales y el potencial futuro de este campo de investigación.

2. METODOLOGÍA:

Se ha realizado un análisis sistemático mediante la recopilación y síntesis de trabajos científicos llevados a cabo en los últimos 10 años en el ámbito de estudio tratado. El proceso de búsqueda incluyó palabras, en su mayoría en inglés y otras en español, como: microbioma, *gut microbioma*, *breast cancer*, *biomarker*, *estroboloma*. También se empleó el uso de operadores booleanos o también conocidos como operadores lógicos (AND, OR etc), que son palabras o símbolos que permitieron ampliar, limitar o definir las búsquedas de literatura, extracción de datos y síntesis.

La búsqueda de literatura se hizo usando portales científicos especializados como Scopus, Springer, Science Direct, Web of Science, PubMed, Scielo y Google académico. Se revisó también la información de páginas web de organismo oficiales relevantes al tema como Ministerio de Salud. MINSA o similares.

Para la selección de información se consideró los siguientes criterios: (1) la búsqueda estará limitada en su mayoría a los idiomas inglés y español; (2) los artículos deben de tener un año de

publicación dentro del rango de años entre 2012 y 2022; (3) los artículos deben de contener información sobre el microbioma intestinal, su estudio, microorganismos presentes, función y relación con el cáncer de mama; (4) deben de tener datos sobre microorganismos con potencial uso como biomarcador para en cáncer de mama.

3. CUERPO DE LA REVISION:

3.1. El Cáncer de mama

El cáncer en general es una enfermedad compleja, donde una multitud de alteraciones genómicas y fisiológicas ocurren incesantemente en el tejido tumoral, ocurre un crecimiento celular maligno que se produce de un desarrollo incontrolado de células anormales, que se reproducen sin el ritmo habitual, volviéndose incontrolables para el organismo; contribuyendo a la complejidad del tratamiento y manejo de la enfermedad.

Por este motivo, a pesar de los esfuerzos que se han realizado mediante una extensa investigación, aún se desconoce la etiología precisa del cáncer de mama, pero se ha identificado la combinación de factores genéticos, epigenéticos y ambientales como sus principales causas (13). Dentro de los cuales se resalta como factor de riesgo; la edad, 1 en 10 000 mujeres entre los 20-30 años son diagnosticadas con CM, mientras que en mujeres mayores de 60 años la incidencia es de 1 en 500; antecedentes hereditarios incluyendo el cáncer de ovario como factor; exposición a estrógenos, las mujeres que inician su ciclo menstrual antes de los 12 años y/o menopausia tardía tienen mayor riesgo; la nuliparidad y el embarazo tardío; obesidad; alcohol; terapias hormonales; dieta; entre otros (14).

El CM se inicia usualmente en los conductos mamarios (carcinoma ductal), aunque un 10% se inicia en los lóbulos mamarios (carcinoma lobulillar). Se sospecha que la mayoría de los carcinomas ductales se inician en una forma no invasiva (no grave) que se denomina carcinoma intraductal. Este carcinoma intraductal no puede extenderse a distancia dando metástasis y por tanto se cura siempre por cirugía o mastectomía, con o sin radiación. Sin embargo, si no se trata, pueden transformarse en cáncer invasivo, originando un verdadero CM. El cáncer invasivo o

infiltrante de mama puede extenderse localmente y llegar a infiltrar la piel o los músculos pectorales y hacia los conductos linfáticos a los ganglios de la axila. Finalmente, puede invadir los vasos sanguíneos locales y emitir células metastásicas que pueden migrar a órganos distantes (hueso, pleura, pulmón, hígado) dando lugar a metástasis a distancia (15).

De acuerdo con los niveles de extensión, se clasifica el cáncer de mama en 4 estadios: Estadio I: tumores pequeños, sin afectación metastásica; Estadio II: tumores de más de 2 cm o con afectación metastásica en axila moderada; Estadio III: tumores muy grandes o con daño en piel, o músculo pectoral, o daño axilar masiva; Estadio IV: metástasis en órganos distantes (hueso, pulmón, hígado, etc.). El pronóstico de estos estadios es muy diferente, con supervivencias aproximadas a 5 años de 95% (estadio I), 80% (estadio II), 60% (estadio III) y 25% (estadio IV) (15).

Estudios recientes han ilustrado el riesgo de diversos elementos genéticos y biomarcadores en la progresión del CM. Estos comprenden pérdida hereditaria y mutaciones en los genes del cáncer de mama (BRCA1/2), la expresión del receptor de estrógeno (RE), el receptor de progesterona (RP); y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) (16) y el cáncer de mama triple negativo (TNBC, que es RE-, RP-, HER2-). Con ello, según el resumen de SEER del NCI, existen cuatro subtipos principales de cáncer de mama femenino: receptor hormonal (RE y/o RP) HR+/HER2-, HR-/HER2-, HR+/HER2+ y HR-/HER2+ (17).

El tratamiento para pacientes con CM suele incluir cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia endocrina para el CM HR+ y, terapia dirigida. La selección del tratamiento depende del subtipo de CM y del estadio en el momento del diagnóstico (18). Tras la aprobación del anticuerpo anti-HER2, trastuzumab, en 1998 se ha producido un desarrollo continuo de fármacos dirigidos contra HER2, y posteriormente se desarrollaron inhibidores como; inhibidor de la tirosina quinasa que inhiben la actividad catalítica de HER2, inhibidores de CDK4/6, inhibidores de PI3K para CM HR+/ HER2-, inhibidores del punto de control inmunitario para TNBC, etc.

Si bien alrededor del 10% de los casos de CM están relacionados con mutaciones hereditarias o somáticas en genes supresores de tumores, la gran mayoría de los casos son el resultado del estilo de vida y factores ambientales (19). Se sabe que una combinación de factores genéticos,

epigenéticos y ambientales contribuyen al desarrollo del cáncer, pero el tratamiento hormonal, la herencia y la obesidad aumentan el riesgo (20). Sin embargo, en condiciones perfectas de mutaciones genéticas poco comunes y la exposición ambiental, solo una fracción de los casos desarrollan cáncer. Un tercio de las mujeres afectadas con CM no tienen factores de riesgo conocidos o sospechados (18). Por lo tanto, deberían existir otras vías no descritas que conduzcan o promuevan el desarrollo del cáncer de mama (10).

Hay muchos estudios extensos enfocados en comprender cómo los diferentes factores ambientales influyen en el CM, y cada uno de estos factores influye (y es influenciado por) la microbiota. Estos factores incluyen: dieta, obesidad, consumo de alcohol, cambios en los niveles hormonales circulantes, exposición a antibióticos, la menopausia, la elección personal del uso de anticonceptivos hormonales (13). Una característica común entre cada uno de estos factores de riesgo es que alteran significativamente el perfil de la microbiota intestinal (MI) (21).

Ya en 1990 se informó una asociación entre el microbioma intestinal alterado y el cáncer de mama en un estudio que comparó el microbioma intestinal de 7 mujeres sanas y 11 mujeres con cáncer de mama. Este estudio encontró que *Clostridia*, *Enterobacterium*, *Lactobacilli*, *Bacteroides* y *Escherichia coli* estaban enriquecidos en pacientes con cáncer de mama (22).

3.2. El Microbioma

El cuerpo humano alberga muchas más células microbianas (100 billones) y virus (cuatrillones) que células humanas. Estos microbios constituyen nuestra microbiota y el término microbioma se refiere a la colección de genomas de microbiota y se usa comúnmente para describir la entidad de características o funciones microbianas codificadas por la microbiota. Esta comunidad compleja contiene bacterias, eucariotas, virus y arqueas, que tienen un gran impacto en nuestra salud y fisiología al interactuar entre sí y con el huésped. Hoy en día, el término microbioma también se utiliza para referirse a los propios organismos; “microbiota” y “microbioma” se usan a menudo como sinónimos (5).

Los estudios de la diversidad del microbioma humano comenzaron con Antonie van Leewenhoek, quien, en la década de 1680, había comparado su microbiota oral y fecal. Observó las diferencias en microbios entre estos dos hábitats y también entre muestras de individuos en estado de salud y enfermedad en ambos sitios. Joshua Lederberg utilizó por primera vez el término "microbioma" para la comunidad microbiana intestinal y su relación con el huésped. La comunidad microbiana se puede definir como “el conjunto de organismos (en este caso, microorganismos) que coexisten en el mismo espacio y tiempo” (23).

Por lo tanto, los estudios de las profundas diferencias en los microbios en diferentes sitios del cuerpo, y entre la salud y la enfermedad, son tan antiguos como la microbiología misma. Las técnicas de secuenciación de próxima generación y las herramientas desarrolladas para manejar de manera efectiva los datos producidos a partir de estos esfuerzos de secuenciación han permitido una exploración profunda del microbioma que no era posible incluso hace una década (24). A principios de la década de 2000, varios grupos estaban estudiando el microbioma humano, particularmente el microbioma de la piel, y el primer análisis metagenómico del intestino se realizó en 2006 utilizando la secuenciación de Sanger (25).

Estas nuevas técnicas moleculares permitieron ampliar los conocimientos del tema y se pudo estudiar su relación con diferentes enfermedades (26). En consecuencia, muchos estudios han tratado de determinar el estado del microbioma humano "normal", especialmente en el intestino, y caracterizan los estados poco comunes como disbiosis, que teóricamente están asociados con enfermedades innatas y de estilo de vida. Esto ha llevado a un aumento exponencial en el número de hallazgos médicos y experimentales informados en publicaciones que vinculan a los microbios, incluidas las bacterias, con enfermedades humanas (27).

La microbiota y el sistema inmunitario se desarrollan y maduran juntos desde el nacimiento, o incluso potencialmente en el útero (28). Una vez completamente desarrollado por la adquisición microbiana e influenciado por los factores del huésped, el medio ambiente y los propios microbios, el microbioma se convierte en un órgano adquirido esencial que proporciona muchas funciones vitales al huésped. En ausencia de microbiota intestinal o después de tratamientos con antibióticos de amplio espectro, funciones como la regulación inmunológica pueden ser destruidas o pueden

ocurrir consecuencias significativas, como un desarrollo inadecuado del sistema inmunológico (29).

Existe una variabilidad evidente del microbioma entre órganos y de un individuo a otro, como se describe en el Proyecto Microbioma Humano (2008 a 2013) (30), este ayudó a caracterizar el microbioma de numerosos sitios del cuerpo dentro de adultos sanos en los Estados Unidos. Fue el estudio de microbioma humano más grande hasta la fecha, un esfuerzo de cinco años que determinó el rango de diversidad microbiana en individuos libres de enfermedades mediante la secuenciación de más de 5000 muestras de aproximadamente 250 voluntarios sanos en dos ciudades de EE. UU. Cada sujeto fue muestreado en 15 o 18 sitios del cuerpo (nueve orales, cuatro cutáneos, uno nasal, uno fecal, tres vaginales), y aproximadamente la mitad de los sujetos fueron muestreados hasta en dos puntos de tiempo adicionales (12).

Pero, el primer estudio metagenómico a escala poblacional del microbioma humano fue realizado por el proyecto Metagenómica del Tracto Intestinal Humano (MetaHIT) (31), financiados por la Comisión Europea. Se estimó que las heces secuenciadas de 124 sujetos españoles y daneses contenían 1150 especies bacterianas comunes en el intestino humano con un total de 3,3 millones de genes. Sin embargo, solo 75 de estos organismos y 294 000 genes fueron compartidos por más de la mitad de los sujetos, incluso dentro de una población con diversidad genética y ambiental limitada (32). Estos avances brindaron gran cantidad de datos para posteriores estudios.

Las comunidades microbianas que habitan establemente un nicho viven en un estado de equilibrio que se caracteriza por la abundancia de especies que tienen una relación de comensalismo y mutualismo con el hospedador, de modo que tanto el hospedador como sus huéspedes se ven beneficiados por la simbiosis. Esta situación se conoce como «eubiosis». No obstante, determinar qué es una microbiota «normal», tanto en composición como en funciones, no es tarea fácil por los múltiples factores que influyen en su configuración (39).

Las interacciones entre el huésped y la microbiota intestinal son muy complejas, lo que probablemente explica parte de la variabilidad en los resultados de las investigaciones que muestran que la presencia de ciertas especies bacterianas es beneficiosa y, en otros casos,

perjudicial (33). Recientemente, se han realizado esfuerzos para caracterizar completamente la microbiota en diferentes partes del cuerpo bajo diferentes condiciones de salud, incluido el cáncer de mama.

Estas interacciones se exploraron mediante tecnologías de secuenciación metagenómica que permiten a los investigadores estudiar las comunidades microbianas que colonizan el cuerpo de forma independiente del cultivo (10). Debido a los avances recientes en técnicas de caracterización de alto rendimiento y métodos analíticos (perfiles metagenómicos), las interacciones huésped-microbioma comienzan a entenderse gradualmente (34). Las estrategias más relevantes que se utilizan ahora en la investigación de la microbiota incluyen la secuenciación de próxima generación (NGS) del gen 16S rRNA, un enfoque dirigido y un enfoque metagenómico a gran escala (es decir, secuenciación de todo el ADN en una muestra), también conocido como secuenciación de escopeta (13). Con ello también se han considerado nuevos parámetros para analizarlos, los cuales son la diversidad α (la diversidad dentro de cada muestra, por ejemplo, el número de especies observadas o diversidad en un entorno) y la diversidad β (la división de la diversidad biológica entre entornos o a lo largo de un gradiente, por ejemplo, el número de especies compartidas entre dos muestras).

La composición de la microbiota humana se ha implicado fuertemente en el desarrollo y la agresividad de los cánceres (13). La carcinogénesis está interrelacionada con el estado inmunológico humano y los factores ambientales, entre los cuales la MI y sus metabolitos se han discutido ampliamente durante la última década. Las bacterias comensales y patógenas tienen un intrincado impacto inmunorregulador en la inmunidad contra el cáncer sistémico (35). A su vez, el cáncer también puede afectar la composición bacteriana intestinal, que regula el microambiente tumoral (TME), contribuyendo a la inhibición inmunológica (36). Por lo tanto, la microbiota puede influir tanto en el desarrollo del tumor como en la respuesta al tratamiento (37). Y comprender el papel complejo de la microbiota intestinal en relación con el cáncer es un campo que emerge rápidamente y puede allanar nuevas vías en la terapia contra el cáncer, tanto en términos de prevención como de tratamiento del cáncer (38).

Con lo mencionado, las bacterias pueden influir en la carcinogénesis a través de cuatro vías: (a), estimulando la proliferación y/o muerte celular, (b), perturbando la función del sistema

inmunitario, (c), impactando en el metabolismo dentro de una célula huésped, (d), estabilidad genómica y daños en el ADN. Por lo tanto, las bacterias pueden influir en el desarrollo de cánceres al interactuar con el tejido utilizando componentes y productos bacterianos y su metabolismo (ejem: estrógenos) (39).

3.3. El Microbioma intestinal

En personas sanas existe un importante equilibrio en la composición de la MI, lo que da como resultado un ecosistema personal que es fundamental para mantener la homeostasis (40). Este puede potencialmente facilitar o impedir la carcinogénesis, tiene una relación es bidireccional (actividad tanto supresora como promotora de tumores), y puede influir en cómo un individuo responderá a ciertas terapias contra el cáncer (41),

La MI comprende las bacterias que residen en el tracto gastrointestinal (GI) de un huésped. El intestino está directamente conectado a una serie de sistemas corporales, incluidos el sistema nervioso entérico, el sistema nervioso central, el sistema nervioso autónomo, el sistema enteroendocrino y el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (41). Colectivamente, la asociación bidireccional entre el intestino y estos sistemas corporales constituye el eje intestino-cerebro (GBA), del cual secreta una variedad de hormonas y neurohormonas para ayudar en la regulación del tracto gastrointestinal metabólico y digestivo (41). También se ha propuesto que la microbiota intestinal desempeña un papel principal en los procesos neurofisiológicos a través del GBA que afecta la neurogénesis y enfermedades neurológicas durante los primeros años de vida (38).

Filogenéticamente, el 80% del microbioma de un individuo está compuesto por *Firmicutes* y *Bacteroides*, seguidos de filos menores que incluyen *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria* y *Tenericute* (38). Los principales géneros son *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Streptomyces* y *Bifidobacterium* (42). Una proporción más baja de *Firmicutes* vs. *Bacteroidetes* generalmente se asocia con un estado saludable.

La microbiota inicial en los niños con lactancia materna exclusiva muestra dominancia de bacterias

como las bifidobacterias, en comparación con los niños alimentados con fórmulas. Otros factores como la presencia de hermanos mayores, mascotas o el ambiente rural o urbano también influyen. Con la introducción de la alimentación sólida y la retirada de la lactancia hay cambios importantes, y los filos *Bacteroides* y *Firmicutes* pasan a ser dominantes para el resto de la vida (47).

Los géneros bacterianos principales se muestran en la Figura 1. A nivel de cepa, cada individuo alberga un patrón distintivo de comunidades microbianas con muchas cepas únicas que no se encuentran en otros individuos. Hay diferencias entre los distintos tramos del tubo digestivo, y también entre las heces y la mucosa intestinal de un mismo individuo, aunque generalmente se detectan las mismas cepas en proporciones distintas. Estas fluctuaciones pueden ser notables, pero el ecosistema microbiano tiende a volver a su patrón típico. (43).

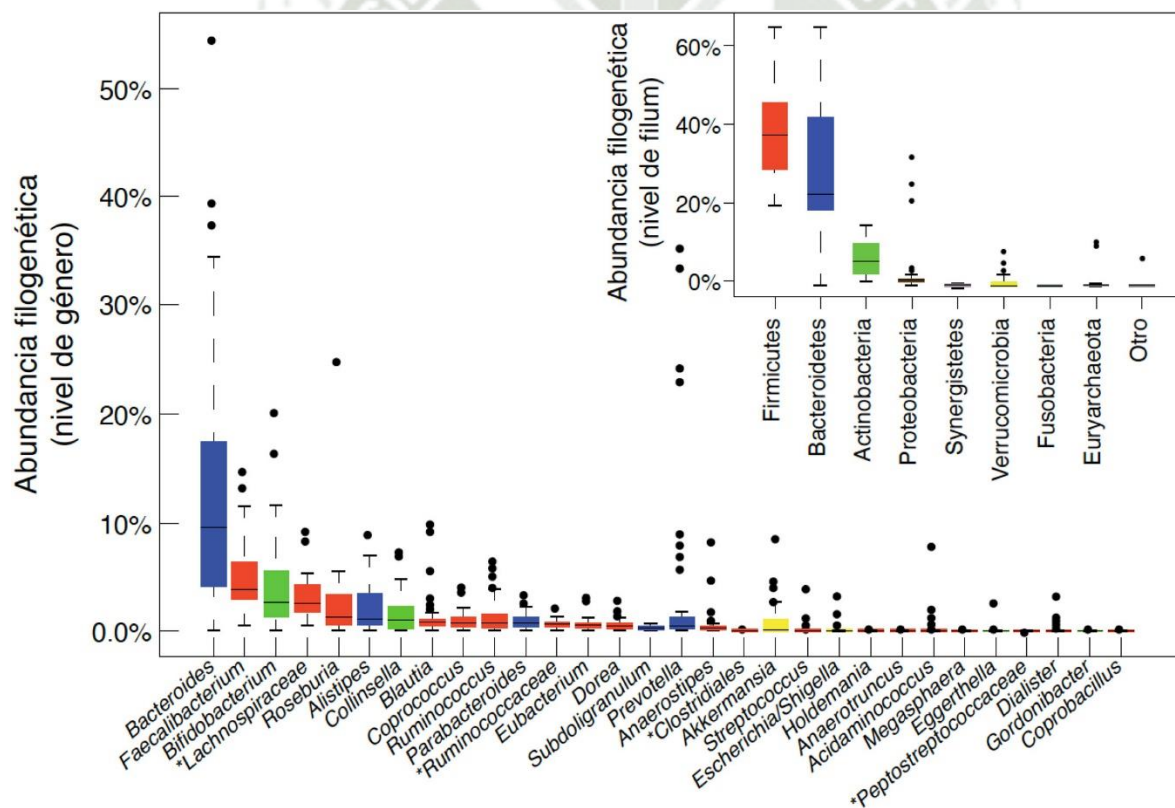


Figura 1. Composición bacteriana de la MI a nivel de género ya nivel de filum o clase, obtenida mediante secuenciación masiva de ADN extraído de muestras fecales de individuos españoles y daneses de la cohorte MetaHIT (datos publicados en la referencia Arumugam et al (44))

Una consideración importante del papel de la MI dentro del intestino es que ocupan nichos ecológicos que de otro modo podrían estar ocupados por bacterias patógenas y otros

microorganismos que pueden provocar ciertas enfermedades (45); intervienen en la producción de vitaminas clave, y el metabolismo de compuestos introducidos a través de la dieta del huésped (41). Este fenómeno se conoce como resistencia a la colonización y mantiene la salud intestinal a través de la competencia de las bacterias comensales intestinales contra los microbios patógenos, compitiendo por sitios de unión en la superficie mucosa del colon, así como por fuentes de nutrientes, como se muestra en la Figura 2 (38). Los estudios también han demostrado que las bacterias comensales que residen en el intestino pueden colonizar las superficies del cuerpo y servir como un indicador clave de la salud o los estados patogénicos del huésped (41).

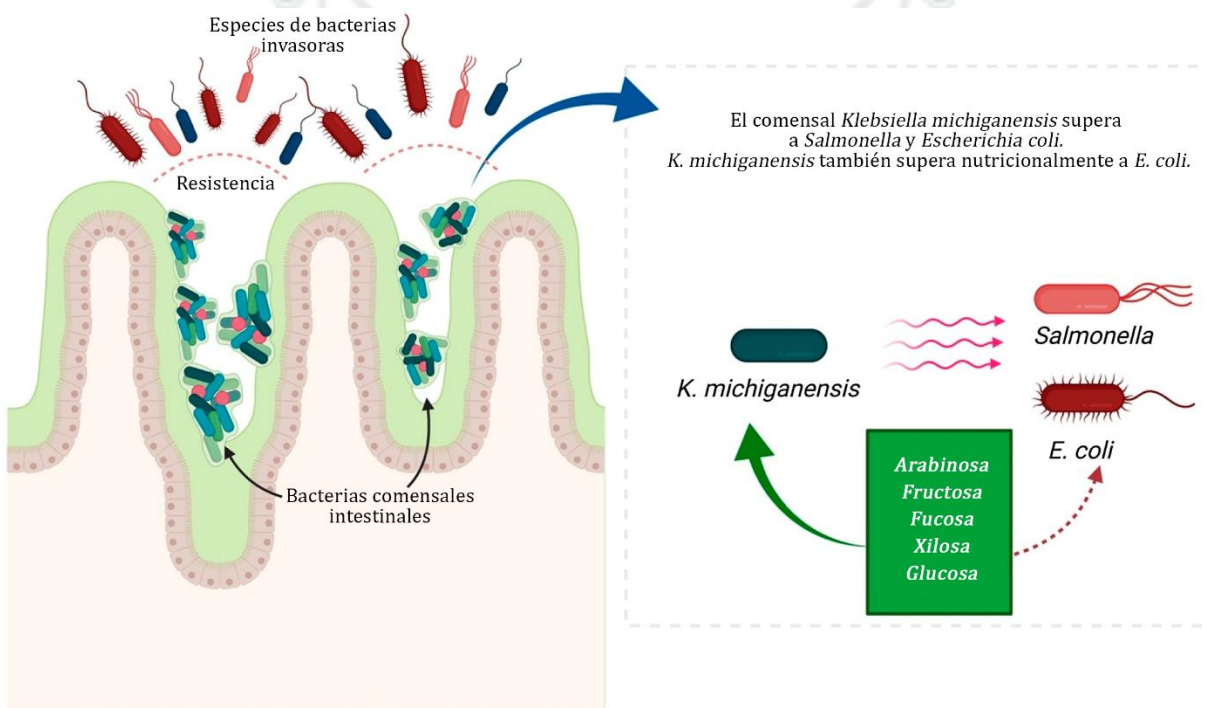


Figura 2. Una representación esquemática de la resistencia a la colonización, en la que los microbios patógenos no pueden colonizar la superficie del epitelio intestinal debido a la ocupación de bacterias intestinales comensales. Los comensales también superan nutricionalmente a las bacterias patógenas [modificado de Jaye K. et al. (38)]

Las investigaciones sobre las complejas interacciones de la microbiota con los tumores se han incrementado en los últimos años. El tracto gastrointestinal ejerce efectos tanto locales como a larga distancia en otras partes del cuerpo. Aunque estas interacciones pueden no estar claras (46), diferenciaron las relaciones entre la microbiota y el cáncer en tres niveles: interacciones primarias, secundarias y terciarias. La interacción primaria considera la asociación directa entre el

microambiente tumoral y la microbiota. Varios estudios in vivo e in vitro han respaldado esta relación principalmente de dos maneras: a) la microbiota intestinal puede conducir a la carcinogénesis a través de la disbiosis (como la proliferación de bacterias patógenas) y b) los microbios intestinales pueden interferir con la eficacia de los quimioterapéuticos a través de la modulación de la actividad tumoral.

Las interacciones secundarias consideran las conexiones entre la comunidad microbiana del tejido u órgano y los tumores dentro de un mismo compartimento general. Este nivel de interacción es útil para identificar biomarcadores potenciales para la detección de diferentes tipos de cáncer. En particular, las comunidades microbianas secundarias de los entornos locales de tejidos u órganos pueden contener rastros del microambiente tumoral y pueden servir como biomarcadores para el cáncer; pero, estos procesos diagnósticos suelen ser complicados (46). Se necesitan más estudios que comprendan las interacciones secundarias entre la microbiota y los cánceres para la implementación clínica de estas interacciones en el diagnóstico del cáncer (46).

Las interacciones terciarias entre la MI y el tumor explican el efecto de las comunidades microbianas sobre el tumor ubicado en un sitio diferente del cuerpo (46). La investigación de este nivel de interacción es importante para determinar la relación entre las especies microbianas fisiológicamente distantes y el tumor de interés, que también tiene importancia clínica para determinar la eficacia de las posibles opciones de tratamiento en pacientes con cáncer. En particular, estas interacciones terciarias pueden influir en el cáncer al: a) modular la eficacia y la toxicidad de la quimioterapia y/o b) modificar el sistema inmunitario y/o c) producir metabolitos que regulan las hormonas o el metabolismo del huésped que pueden afectar los fenotipos del cáncer y/o resultados (46). Este último nivel de interacción es clave para los estudios que buscan relacionar la MI con diferentes enfermedades y cánceres.

La microbiota intestinal también puede regular el metabolismo de los fármacos orales a través del inicio de procesos metabólicos, incluida la hidrólisis y la reducción, que afectan directamente la toxicidad del fármaco y pueden mejorar o inhibir la actividad del fármaco. Además, al igual que las interacciones secundarias, las interacciones terciarias entre la microbiota y el tumor también pueden ayudar en el diagnóstico de diferentes tipos de cáncer. Por ejemplo, *F. nucleatum*, la

sobreabundancia de esta especie bacteriana se relacionó directamente con el cáncer colon rectal (CCR), también se ha observado en niveles anormales en la microbiota oral de pacientes con CCR que puede servir como biomarcador (47). De manera similar, la microbiota fecal se ha explorado recientemente como un biomarcador para tumores de ubicación remota, incluidos los cánceres de próstata y pulmón, así como el carcinoma hepatocelular (46).

Los metabolitos secretados por bacterias probióticas y comensales ayudan en la inhibición de la tumorigénesis y la reducción del crecimiento de células tumorales (interacciones terciarias). Las comunidades microbianas intestinales también son capaces de liberar metabolitos tóxicos para desencadenar el proceso de inflamación (interacciones terciarias) y acelerar el crecimiento tumoral (interacciones primarias; carcinogénesis) durante la disbiosis patológica (41). Entre sus beneficios se encuentran, su contribución al desarrollo y mantenimiento del sistema inmunitario, la fermentación de fibras no digeribles en ácidos grasos de cadena corta (AGCC), la producción de aminoácidos esenciales y vitaminas, la absorción de minerales, y la desactivación de toxinas y carcinógenos (48).

En la última década, numerosos estudios informaron que el microbioma intestinal está asociado con la patogenia del cáncer, incluido el cáncer de mama, CCR, ovario y cánceres de próstata (49). Dado que se ha demostrado que las bacterias probióticas residentes en el intestino son eficaces para inhibir el crecimiento tumoral, actualmente se están desarrollando terapias contra el cáncer basadas en probióticos para restaurar la disbiosis microbiana intestinal en pacientes con cáncer (41). Varias investigaciones han encontrado alteraciones en el microbioma intestinal y el metaboloma en pacientes con cáncer colorrectal, lo que permitió la identificación de especies bacterianas en el microbioma que están directamente involucradas en la carcinogénesis; este cáncer es el más estudiado que demuestra una clara asociación con la MI (38). Estudios recientes que enfatizan la importancia de la MI en el cáncer han ampliado la comprensión científica de la biología del cáncer, los posibles diagnósticos y las terapias contra el cáncer (50). La evolución de la comprensión de la microbiota intestinal ha llevado a una mayor investigación sobre su asociación con el cáncer de mama. Sin embargo, la capacidad funcional de la MI en relación con el cáncer de mama aún no se ha estudiado de forma exhaustiva (41).

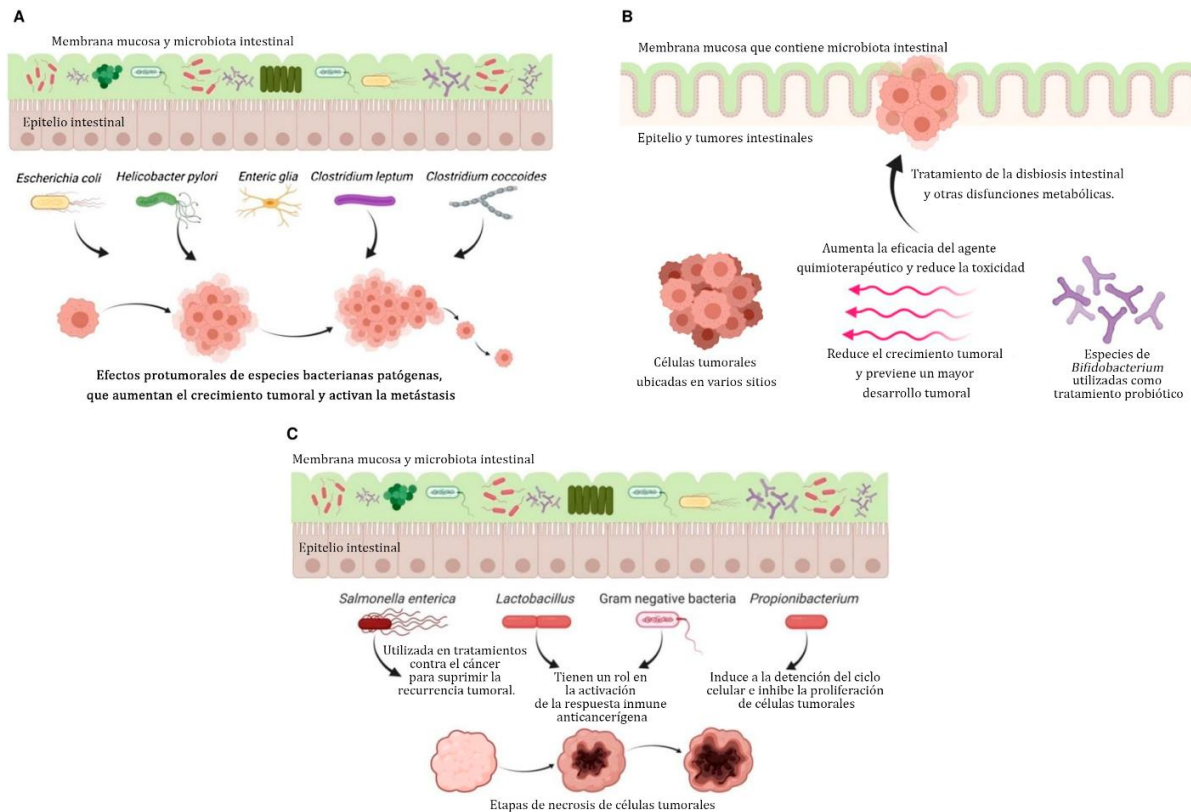


Figura 3. Una representación esquemática de las capas intestinales, incluida la capa mucosa y la microbiota, y la capa epitelial intestinal, que demuestra A) los efectos protumorales conferidos por *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Clostridium leptum* y *Clostridium coccoides* y B) los efectos antitumorales de *Salmonella enterica*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium* y bacterias Gram-negativas a través de la detención del ciclo celular, la inducción de la respuesta inmune anticancerígena y la supresión del tumor. Además, C) la introducción de bacterias probióticas (como *Bifidobacterium*) puede prevenir y reducir el crecimiento tumoral, revertir la disbiosis inducida por tumores, así como aumentar la eficacia y reducir la toxicidad de los agentes quimioterapéuticos [modificado de Jaye K. et al. (38)]

Las bacterias intestinales oncogénicas conocidas incluyen *Salmonella typhi* y *Helicobacter spp.* en el cáncer biliar y *Helicobacter pylori* en cáncer gástrico, entre otros. En la mayoría de estos casos, se cree que la carcinogénesis es secundaria a la creación de un estado inflamatorio crónico local; sin embargo, algunas bacterias, incluyendo *H. pylori*, tienen efectos genotóxicos directos y pueden alterar las vías de señalización intracelular clave que regulan el crecimiento y la proliferación de las células de la mucosa (51). Otro ejemplo es el ya mencionado CCR y la bacteria *Fusobacterium nucleatum* Pero en contraparte, la bacteria *Bacteroidetes fragilisejerce* ofrece un efecto protector contra la colitis al modular las respuestas inmunitarias inflamatorias en el intestino (13). Otra afección caracterizada por disbiosis es la enfermedad intestinal inflamatoria (EII), que abarca

varias afecciones inflamatorias crónicas, incluida la enfermedad de Crohn, caracterizada por una inflamación irregular que se encuentra en cualquier parte del tracto GI, y la colitis ulcerosa, caracterizada por una inflamación transmural extensa y restringida al colon. Estas condiciones están asociadas con una reacción inflamatoria que se cree que es, en parte, provocada por la disbiosis intestinal (51).

La MI se ha estado asociando con una serie de otras neoplasias malignas incluido el carcinoma hepatocelular (CHC) y cáncer de mama. A través del sistema venoso portal, el hígado está expuesto de manera única a los componentes bacterianos intestinales y sus metabolitos y subproductos, lo que podría causar cambios inflamatorios y hepatotoxicidad y/o potencialmente conducir directamente a la carcinogénesis. Por ejemplo, la modificación microbiana de los ácidos biliares primarios producidos por el hígado a ácidos biliares secundarios, como el ácido desoxicólico (DCA), puede causar daño en el ADN, hepatotoxicidad y carcinogénesis. Además, el equilibrio de los ácidos biliares primarios y secundarios altera la concentración de células T asesinas naturales o natural killer (NK) en el hígado, y estas pueden prevenir el crecimiento de tumores primarios y metastásicos en ratones modelos (52).

Estos estudios se inspiraron en datos convincentes de modelos preclínicos que demuestran ampliamente que existen "firmas" diferenciales de microbiota intestinal en pacientes que responden al tratamiento y que estas firmas favorables están asociadas con una inmunidad sistémica mejorada e infiltrados inmunes intratumorales (51). Las alteraciones disbióticas se estudiaron comparando los cambios del microbioma, lo que destacó la necesidad de examinar la especificidad de la enfermedad de las firmas del microbioma. La creciente evidencia sugiere que el alcance del microbioma intestinal se extiende más allá del intestino y afecta aún más los procesos sistémicos, como el metabolismo y las funciones de los órganos del cerebro a través del eje intestino-cerebro, el sistema cardiovascular y otros (10).

Las vías de señalización inflamatorias pueden amplificarse o amortiguarse según los cambios en la producción de metabolitos bacterianos (53). Se informó que la disbiosis intestinal preexistente es un regulador intrínseco del huésped de la inflamación tisular y la diseminación de células tumorales en el cáncer de mama (54). De hecho, investigaciones ha demostrado que una mayor exposición a

los estrógenos se asocia con un riesgo elevado de cáncer de mama (CM) (13). El tracto gastrointestinal ejerce efectos tanto locales como a larga distancia en otras partes del cuerpo (55). Las asociaciones de CM con los niveles de estrógeno podrían reflejar diferencias entre los individuos en sus comunidades microbianas intestinales (13).

Aunque todavía no tenemos una comprensión completa de la composición óptima de un microbioma intestinal “saludable” y su influencia en el sistema inmunológico, varios estudios han proporcionado información sobre microbios intestinales específicos que están asociados con la salud general. Este complejo ecosistema también está influenciado por una gran cantidad de factores, que incluyen el ambiente, la dieta y los medicamentos (51).

3.4. Mecanismos e interacción de los microorganismos en el cáncer de mama

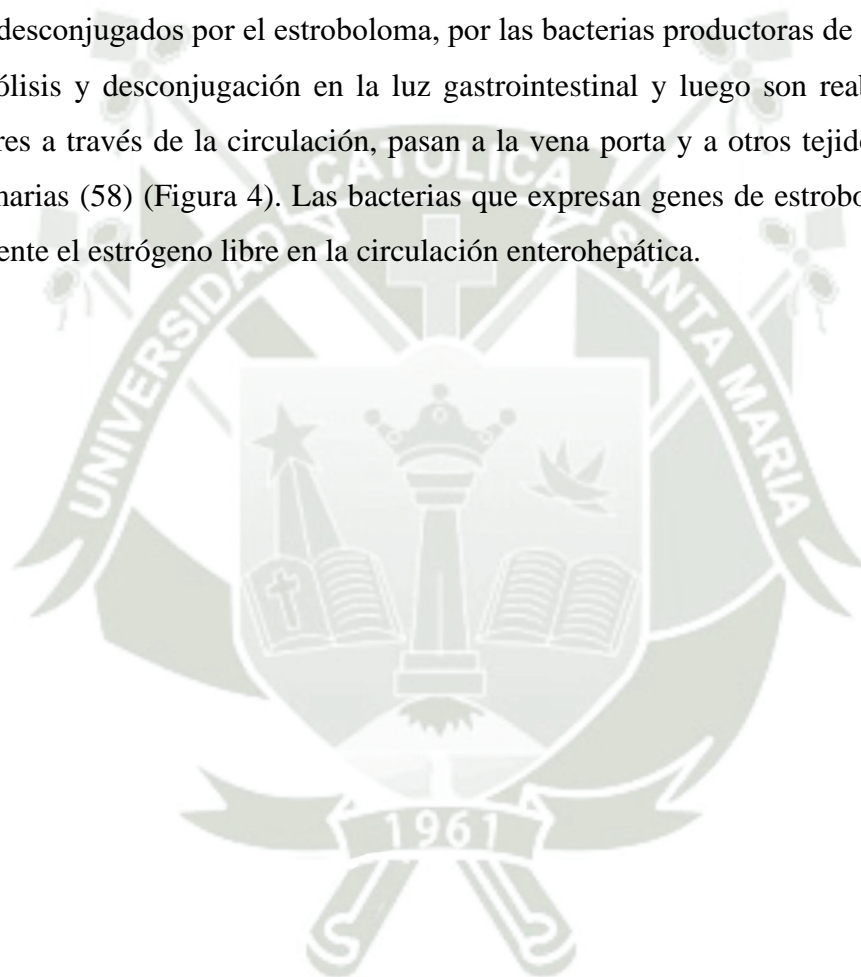
Los estudios epidemiológicos sugieren que la microflora humana contribuye en 16-18% o más de las neoplasias malignas en todo el mundo (13). Un vínculo posible entre el CM y la MI es el estroboloma, que se define como el conjunto de bacterias intestinales capaces de metabolizar los estrógenos. El riesgo de cáncer de mama provocado por los estrógenos en mujeres posmenopáusicas está asociado con la concentración de estrógenos circulantes y la duración de la exposición a los estrógenos.

Existen microbios intestinales que codifican enzimas (β -glucuronidasa) capaces de desconjugar los metabolitos de estrógenos conjugados-marcados para la excreción, empujándolos de regreso a la circulación enterohepática en una forma biológicamente activa, por lo que pueden influir en el riesgo de CM del tipo receptor de estrógeno positivo en mujeres posmenopáusicas (56). Además, los microbios intestinales también descomponen los polifenoles de la dieta que de otro modo no serían digeribles para sintetizar compuestos similares al estrógeno o imitadores el estrógeno que exhiben una potencia estrogénica variada.

El estrógeno endógeno es, sin duda, un actor importante en el CM, especialmente después de la menopausia, ya que el 70% de los cánceres de mama pertenecen al subtipo de receptor de estrógeno positivo. Antes de la menopausia, el sitio principal de síntesis de estrógeno son los ovarios y el estrógeno circulante actúa en múltiples sitios objetivo, incluidos los huesos, el cerebro y el sistema inmunitario de manera endocrina. Sin embargo, en las mujeres posmenopáusicas, la producción de

estrógenos es extragonadal, por lo que la producción se da principalmente en el tejido adiposo, los huesos y el cerebro, funcionando de forma paracrina o intracrina (57).

El metabolismo de los estrógenos se produce en el hígado luego de ser producido principalmente por los ovarios, este estrógeno es conjugados (por ejemplo: por reacciones de sulfonación, glucoronidación o metilación), se vuelven sujetos de excreción biliar, y se excretan en el intestino dentro de la bilis, es entonces cuando entran en contacto con el microbioma; algunos metabolitos marcados son desconjugados por el estroboloma, por las bacterias productoras de β -glucuronidasa mediante hidrólisis y desconjugación en la luz gastrointestinal y luego son reabsorbidos como estrógenos libres a través de la circulación, pasan a la vena porta y a otros tejidos, incluidas las glándulas mamarias (58) (Figura 4). Las bacterias que expresan genes de estroboloma aumentan significativamente el estrógeno libre en la circulación enterohepática.



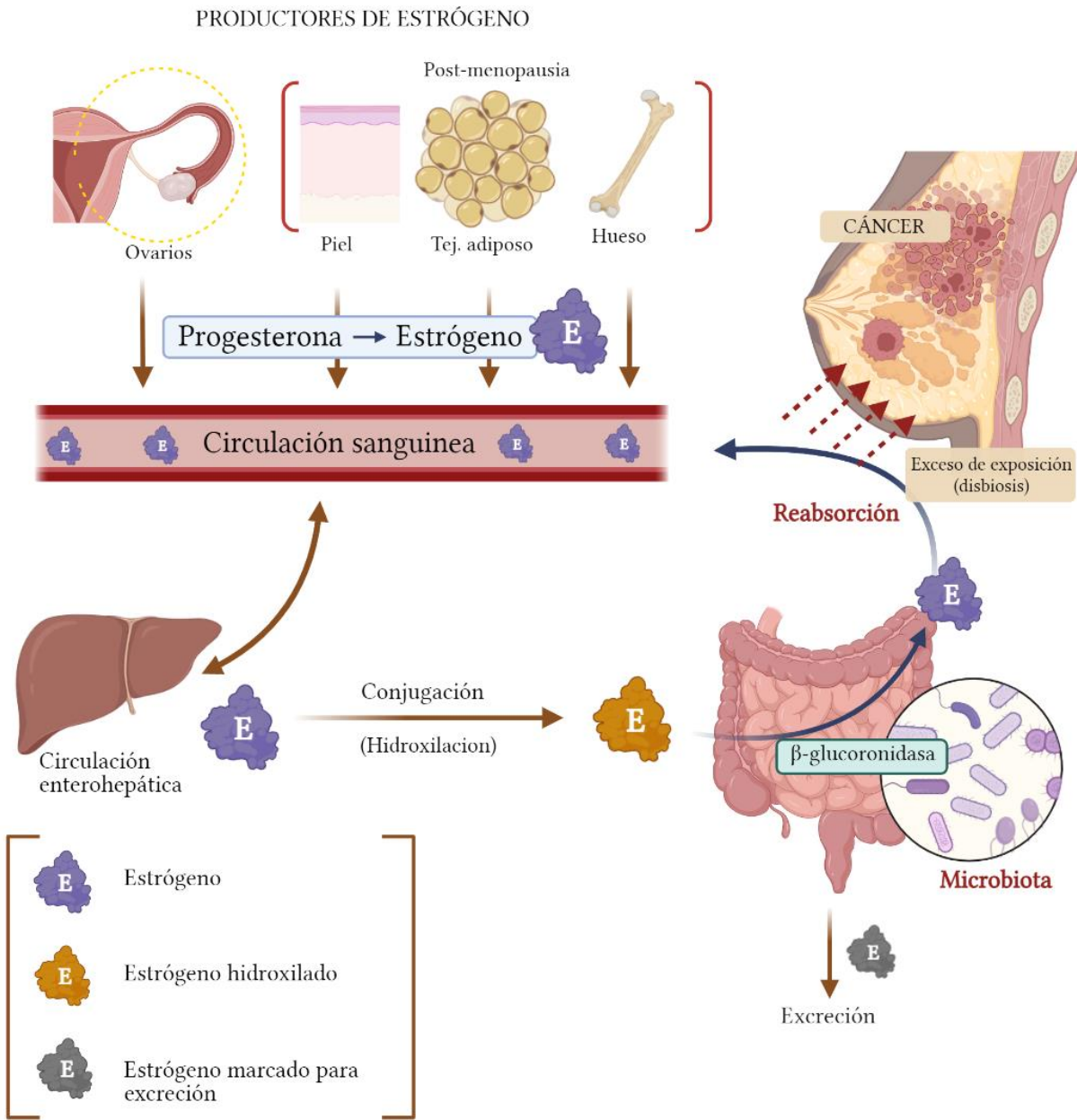


Figura 4. Explicación resumida del metabolismo del estrógeno con la intervención de la microbiota en el cáncer de mama. [Creado con BioRender.com]

Existen dos vías para la hidroxilación del estrógeno que se da en el hígado: la 2-hidroxiestrona y la 16-hidroxiestrona. La literatura ha respaldado la hipótesis que la vía de la 16-hidroxiestrona en la carcinogenicidad de los estrógenos se puede relacionar con sus efectos mitógenos en la estimulación de la proliferación celular, lo que conduce a mayores oportunidades para mutaciones

aleatorias. Los aumentos relativos en los niveles de los metabolitos de la vía de la 2-hidroxiestrone se asocian significativamente con un riesgo reducido de cáncer de mama ya que ajusta los niveles totales de estrógeno e inhibe la proliferación celular (59).

El rol oncogénico de los estrógenos está dado en parte por sus moléculas a nivel molecular, la generación de radicales que pueden dañar el DNA, junto con la potencial genotoxicidad de éste y algunos de sus metabolitos. Estos metabolitos oxidativos de los estrógenos afectan la proliferación y apoptosis del tejido mamario, por lo que son potencialmente carcinogénicos. Aquí es donde actúan los ER; que son un grupo de proteínas localizadas en el interior de la célula, las cuales son activadas por el estrógeno. Una vez activado forman un complejo que se acopla a nivel del ADN. Esta unión activa la síntesis del ARNm y por consiguiente se produce la replicación del ADN, la división y proliferación celular de la glándula mamaria. Durante estos procesos se pueden generar errores en el ADN, que pueden llegar a originar CM. La formación de un tumor ocurre en las glándulas hormono-dependientes por la excesiva estimulación hormonal. Los ER se encuentran sobre expresados en el 70 % de las pacientes con CM, y lo cual ha ayudado a un mejor pronóstico (60).

La actividad de la β -glucuronidasa se modula según la dieta y el contexto bacteriano, se ha encontrado que una dieta rica en grasas o proteínas está asociada con una mayor actividad de la enzima, mientras que el consumo de fibra disminuye su actividad (61). Las malas elecciones dietéticas y la obesidad benefician el crecimiento de ciertas especies de bacterias como *Fusobacterium nucleatum*. Esta bacteria puede elevar los linfocitos del huésped al matar los linfocitos maduros. Un recuento bajo de linfocitos en pacientes con cáncer está relacionado con un mal pronóstico (62).

Con el aumento de algunos tipos bacterianos en el tracto intestinal y la disminución de otras bacterias, la diversidad del microbioma intestinal se ve significativamente afectada. En un estudio que incluyó tanto a hombres como a mujeres posmenopáusicas, los investigadores encontraron que la riqueza del microbioma gastrointestinal estaba inversamente relacionada con los niveles de estrógeno fecal (63). Se demostró que una mayor diversidad filogenética en el microbioma intestinal aumenta los metabolitos de estrógeno hidroxilados en la orina de una mujer sana (64).

En las mujeres posmenopáusicas, un mayor nivel de estrógeno circulante se asocia con un mayor riesgo de CM.

Cuando hay disbiosis, el microbioma intestinal se enriquece con la β -glucuronidasa bacteriana, que puede ser un factor de riesgo para el cáncer de mama (65) el hospedero va a tener un aumento de estas hormonas a nivel sistémico, que son distribuidas a los tejidos por vía enterohepática. Esto debe ser tomado muy en cuenta para el caso de cánceres cuya evolución está influenciada por altos volúmenes de estrógenos, como el CM. Las β -glucuronidasas bacterianas están codificadas por los genes GUS (57) que se encuentran en la mayoría de las bacterias intestinales, más comúnmente *Firmicutes* (66). Las bacterias productoras de β -glucuronidasa incluyen *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Citrobacter*, *Escherichia*, *Faecalibacterium*, *Propionibacterium*, *Collinsella*, *Edwardsiella*, *Alistipes*, *Dermabacter*, *Lactobacillus*, *Marvinbryantia*, *Roseburia* y *Tannerella* por nombrar algunas (67) (61).

La regulación del metabolismo de los estrógenos por parte de los microbios intestinales se conoce desde hace más de una década y, sin embargo, nuestra comprensión al respecto es limitada debido a la complejidad del microbioma que puede variar según la dieta, el índice de masa corporal (IMC), el origen étnico, la raza, la edad, la ocupación, la enfermedad, estado y uso de antibióticos, entre otros. Esto ha dado lugar a resultados inconsistentes en los estudios epidemiológicos (57). Por lo tanto, la progresión del cáncer de mama podría verse afectada por el estrógeno, el medio ambiente, el estado de salud del paciente y la interacción compleja del microbioma gastrointestinal. Debido a ello, aún no se han demostrado a detalle las vías funcionales que vinculan a miembros específicos de la microbiota y CM, pero el perfil de la microbiota intestinal de los pacientes con CM ha indicado que puede haber firmas microbianas asociadas con el estadio y los resultados de la enfermedad (21). Los cambios en la abundancia (o los niveles) de microbios particulares se han asociado con varios tipos de cáncer (68).

Algunos estudios sugieren que el intestino puede actuar como un acumulador de estrógenos durante el proceso del metabolismo de los estrógenos, actuando local o remotamente para regular la homeostasis y el desarrollo de enfermedades (69). Una vez que se interrumpe la homeostasis en el intestino, se produce un exceso de bacterias intestinales y LPS, los niveles de citocinas

proinflamatorias aumentan rápidamente y la integridad dañada de la mucosa intestinal desplaza a las bacterias y desencadena la inflamación. Los estudios muestran que la translocación bacteriana da como resultado niveles elevados de citoquinas inflamatorias (65). Estos cambios en la microecología intestinal se han convertido progresivamente en una preocupación común, ya que pueden desempeñar un papel regulador distante, a través de múltiples mecanismos, afectando la aparición, el desarrollo y la diseminación metastásica del CM (13).

Los productos de la digestión y los productos microbianos que se originan en el intestino juegan un papel importante en el proceso y desarrollo de las enfermedades mamarias a través del sistema circulatorio. Muchas bacterias producen moléculas que se utilizan para atacar el ADN extraño, con el objetivo de mejorar sus posibilidades de supervivencia. Los microorganismos intestinales no son necesarios para que los fármacos quimioterapéuticos penetren en las células tumorales y formen complejos de cadena de platino-ADN; sin embargo, se han observado niveles reducidos de expresión de genes inflamatorios inducidos por fármacos de platino, daños reducidos en el ADN en células tumorales y efectos antitumorales reducidos en ratones estériles o tratados con antibióticos, lo que sugiere que el microbioma intestinal es necesario para la eficacia de la quimioterapia (70).

Por otra parte, tenemos que el envejecimiento se asocia a pérdida de diversidad microbiana y cambios en los niveles de algunos microorganismos. Los cambios se correlacionan con una disfunción inmunitaria que se ha denominado «inflamaging», con incremento del estado inflamatorio y detrimento de la capacidad de generar respuestas inmunitarias adaptativas. Los niveles de microorganismos con capacidad antiinflamatoria, como *Faecalibacterium prausnitzii*, y otros microorganismos mejorados como las bifidobacterias, están disminuidos (71).

Más importante aún, las diferencias funcionales y de composición en la comunidad microbiana intestinal entre pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama y controles sanos destacaron la importancia del microbioma intestinal en el CM. La diversidad microbiana fue mayor en pacientes con cáncer de mama que en los controles, aunque la abundancia relativa de especies en la microbiota intestinal no difirió significativamente entre el cáncer de mama premenopáusicas y los controles premenopáusicos (72).

Un estudio clínico de casos y controles que examina la asociación entre la disbiosis de la microbiota intestinal y el riesgo de cáncer de mama (etapas I y II) está en curso y es el primero en evaluar la contribución al cáncer de mama de bacterias, arqueas, virus y hongos y sus alteraciones. Incluyeron la cuantificación de ADN, la construcción de bibliotecas metagenómicas, la secuenciación, el procesamiento de datos y la metabolómica. Con base en estas pruebas, el estudio concluyó que la composición microbiana en mujeres con cáncer de mama difiere de la de mujeres sanas, lo que confirma que el microbioma se puede utilizar como biomarcador en la investigación del cáncer de mama. (73).

Es importante destacar que se mostró que un antibiótico (cefalexina) que se usa ampliamente en pacientes con CM acelera la progresión de CM en el modelo de ratón PyMT-BO1. Esta es una observación particularmente intrigante, ya que sugiere que incluso las desviaciones relativamente pequeñas de la homeostasis de la microbiota pueden afectar negativamente la progresión de CM. Hasta la fecha, no ha habido estudios en humanos que vinculen las alteraciones de la microbiota de forma causal con la progresión de CM. Sin embargo, varios estudios en humanos han descrito una pérdida de diversidad microbiana intestinal en pacientes con CM en comparación con sujetos de control. Por lo tanto, esto indica que, en estos estudios, la microbiota puede influir en la progresión de CM en lugar de cambiar como consecuencia de ella (53).

Otros estudios epidemiológicos sugieren una correlación positiva entre el uso de antibióticos y el riesgo de cáncer de mama (74). Se descubrió que la disbiosis preexistente iniciada por el tratamiento con antibióticos es un regulador intrínseco del huésped de la inflamación tisular y la diseminación de células tumorales en el cáncer de mama (54).

En un estudio de control de casos de América del Norte, el tratamiento con antibióticos a largo plazo se asoció positivamente con un mayor riesgo de cáncer de mama. El riesgo de cáncer de mama aumenta independientemente de la clase de antibiótico, la edad, el estado menstrual o los antecedentes familiares (75). También se observó un aumento marginal en el riesgo de cáncer de mama con la exposición a antibióticos en un estudio con 2,1 millones de mujeres seguidas durante un período de nueve años (74). Aunque estos estudios sugieren que el uso prolongado de antibióticos solo aumenta moderadamente el riesgo de cáncer de mama, la magnitud real podría ser

mucho mayor ya que una gran proporción de antibióticos no se contabilizan (57).

También se encontró que una de las propiedades cancerígena de la microbiota se debe a la producción de toxinas bacterianas y metabolitos tóxicos, que aumentan el deterioro celular de la célula huésped (76). Se ha informado que numerosos metabolitos bacterianos (como ácidos grasos de cadena corta, lactato, piruvato) o productos modificados del huésped (como ácidos biliares secundarios, metabolitos de aminoácidos aromáticos, ácidos grasos modificados redox, esteroides sexuales). Estos metabolitos son bioactivos y actúan a través de varias vías que implican la modificación de la expresión génica o la modulación de la transducción de señales en el anfitrión. En el cuerpo, las células mamarias no pueden entrar en contacto directo con la microbiota intestinal, pero estos metabolitos bacterianos podrían influir en las enfermedades, incluidos los ácidos biliares secundarios, que son sintetizados exclusivamente por el microbioma (10).

Investigaciones recientes muestran que las respuestas inmunitarias innatas del huésped contra el microbioma residente pueden conducir al crecimiento del tumor (77). Por lo tanto, el microbioma intestinal es un factor esencial a tener en cuenta en el tratamiento preciso del cáncer y puede utilizarse como biomarcador con fines de diagnóstico y tratamiento (78). Además, se ha demostrado que la eficacia de los tratamientos contra el cáncer se reduce en ratones libres de gérmenes y tratados con antibióticos, lo que sugiere que la microbiota intestinal intacta es necesaria para una respuesta óptima al tratamiento (70).

Laborda-Illanes et al. informaron varios aspectos interesantes del impacto multifactorial de la MI en el cáncer de mama mediado por la regulación del metabolismo de las hormonas esteroides y las respuestas inmunitarias mucosas y sistémicas. Por ejemplo, la microbiota intestinal puede desempeñar un papel importante en el desarrollo del CM al mediar en el metabolismo de las hormonas esteroides y la síntesis de metabolitos biológicamente activos que imitan los estrógenos. La interconexión entre la MI y la regulación hormonal es un área de investigación prometedora para definir terapias de precisión para el cáncer de mama (79).

Los estudios in vitro han presentado evidencia funcional que respalda la asociación entre la MI y la progresión de la metástasis del CM, en la que pueden viajar los metabolitos producidos a partir

de especies microbianas a través de la sangre para influir tanto en las células de cáncer de mama como en las funciones de las células inmunitarias. También, se ha identificado que las alteraciones preexistentes en la MI aumentaron la metástasis de células de cáncer de mama; sin embargo, se requiere más investigación para determinar la relevancia de estos hallazgos en un entorno clínico (80).

Como se explicó, la disbiosis de la MI se ha ido asociando a una lista amplia de enfermedades inflamatorias, autoinmunes, metabólicas y neoplásicas. Gracias a la importancia que fue tomando, se ha desarrollado una base de datos llamada Disbiome® (<https://disbiome.ugent.be>) (81), que recoge estudios sobre la relación microbiota-enfermedad para más de 300 enfermedades diferentes. En la mayoría de ellas, la evidencia científica resulta insuficiente para distinguir si la disbiosis precede a la enfermedad o si la propia enfermedad y su tratamiento conducen a la disbiosis (43).

3.5. Biomarcadores, microbioma y cáncer de mama

Los biomarcadores ayudan a revelar las conexiones entre las exposiciones ambientales, la biología humana y las enfermedades. Los biomarcadores pueden ayudar a comprender mejor los procesos biológicos fundamentales y traducir los hallazgos de la investigación en aplicaciones médicas y de salud pública. Se clasifican según su valor clínico, van desde macromoléculas como ADN, ARN, proteínas hasta células enteras (62).

Clasificación general de biomarcadores (62):

- Biomarcadores pronósticos: predice el resultado del paciente (ejem: sobreexpresión de receptor de estrógeno (ER))
- Biomarcadores de diagnóstico: ayuda a los médicos a identificar con precisión un subtipo de cáncer. (ejem: células tumorales, exosomas)
- Biomarcadores de evaluación de riesgos: predice el riesgo del paciente de desarrollar una neoplasia maligna (ejem: mutaciones patogénicas en BRCA1 Y BRCA2)
- Biomarcadores de seguimiento de la recurrencia del cáncer: marcador de vigilancia para controlar la recurrencia del cáncer. (ejem: metástasis de células del CM)
- Biomarcadores implicados en la farmacorresistencia del cáncer: identifica posibles

marcadores de resistencia a los medicamentos (ejem: mutación del receptor de estrógeno)

Los biomarcadores clínicos del cáncer se han categorizado ampliamente en biomarcadores de pronóstico que ayudan a determinar el resultado de la enfermedad (pronóstico) o marcadores predictivos que predicen la respuesta a la terapia (82). En el momento del diagnóstico de cáncer de mama, una determinación precisa del pronóstico es esencial para el manejo óptimo del paciente, particularmente para evitar el sobret ratamiento de la enfermedad no agresiva y el tratamiento insuficiente de las formas agresivas. Los biomarcadores de respuesta basados en análisis de sangre u orina son menos costosos e invasivos que los métodos radiográficos. Además, suponiendo que un biomarcador de respuesta sea un indicador temprano de beneficio o resistencia, será más fácil decidir si el paciente debe continuar con cualquier fármaco o combinación de fármacos en una etapa relativamente temprana, antes de que aparezcan toxicidades y se produzca un deterioro clínico (83). Un buen biomarcador debe ser específico, sensible y de bajo costo, con capacidad de ensayo de alto rendimiento (62). La parte interesante de la presencia microbiana en el CM es la posibilidad de distinguir las firmas del microbioma al comparar las MI de alguien sano vs. alguien con CM. La creciente evidencia sugiere que estas interacciones tienen el potencial de influir o servir como un biomarcador de la patogénesis del cáncer de mama (84).

El contenido y la cantidad de la dieta tienen un papel importante en la configuración de la composición y las funciones de la MI. La dieta ha sido identificada como un factor de riesgo de cáncer de mama modificable. Identificar a las personas en riesgo resaltando los indicadores relacionados con la dieta predichos sería extremadamente beneficioso para la salud pública. Ya que la ingestión de grasas animales, fibra dietética y vegetales está relacionada con diferentes patrones de composición de la microbiota intestinal. Por ejemplo, la composición de la microbiota intestinal y la actividad de la β -glucuronidasa bacteriana intestinal están influenciadas por una dieta rica en fibra. Esto inhibe la desconjugación y reabsorción de estrógeno al tiempo que aumenta la excreción fecal de estrógeno, lo que resulta en niveles más bajos de estrógeno (62).

La inflamación es un factor clave para el estudio, ya que contribuye a la malignidad mamaria. Las bacterias intestinales pueden retener los procesos carcinogénicos tempranos en el epitelio ubicado distalmente desde el intestino al regular a la baja el índice inflamatorio sistémico en forma de

citocinas proinflamatorias y células inflamatorias. Debido a que las bacterias intestinales residentes específicas inician los tumores de las glándulas mamarias en pacientes con inflamación del tracto GI, la investigación de la microbiota puede revelar nuevos objetivos para la prevención y el tratamiento del cáncer de mama (58). Además, el microbioma gastrointestinal regular está involucrado en la maduración de las células T CD8+ efectoras (también conocidas como células T asesinas), que son las células inmunitarias más potentes que pueden erradicar HER2/neu +células tumorales de mama (10).

Algunos estudios han demostrado que los microorganismos intestinales de pacientes con CM en diferentes etapas de la enfermedad también son diferentes, y los microorganismos intestinales también son importantes para el pronóstico de CM. Flores et al. informó que la comunidad microbiana intestinal probablemente afecta el riesgo de afecciones relacionadas con el estrógeno en adultos mayores (63). Otros estudios recientes han demostrado que los microorganismos intestinales influyen en la expresión de linfocitos infiltrantes de tumores de mama (85).

En relación a ello, estudios mencionaron que la Queuine (Q) que se deriva de un metabolito sintetizado de novo en bacterias; es usada por las células humanas en la división celular (10). Se demostró que la modificación Q regula genes críticos en la proliferación celular, las uniones estrechas y la migración en células de cáncer de mama humano in vitro y un modelo de ratón con tumor de mama in vivo. La evidencia muestra que el microbioma estaba involucrado en el crecimiento del cáncer de mama in vivo (86).

Se espera que la correlación del microbioma intestinal y el cáncer de mama ayude a futuros ensayos de diagnóstico para la aplicación clínica. Por ejemplo, los metabolitos de estrógeno combinados con biomarcadores bacterianos (proporción *Bacteroidetes-Firmicutes*) podrían ser un nuevo método de diagnóstico para el cáncer de mama (10).

3.6. Microorganismos potenciales como biomarcadores

A lo largo de estos años se han presentado diversos estudios innovadores que han permitido identificar variedad de especies microbianas con potencial uso como biomarcadores,

mencionaremos las evidencias encontradas en estudios con pacientes y en modelo in vivo con potencial para servir como biomarcadores.

En 2015 se realizó una de las primeras evidencias, Goedert et al. investigó las diferencias en la población microbiana intestinal de muestras de heces de 48 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama vs. el mismo número de mujeres sanas de la misma edad. La composición de la microbiota también varió significativamente en taxones a nivel de género. Específicamente mencionaron, el orden *Clostridiales*, los casos de cáncer tenían niveles más altos de *Ruminococcaceae*, *Clostridiaceae* y *Faecalibacterium* pero niveles más bajos de *Dorea* y *Lachnospiraceae* (84); mostraron que las mujeres posmenopáusicas con CM tienen una composición alterada y una baja diversidad MI. Esto sugiere que la microbiota intestinal se va a ver afectada y por lo tanto puede influir en el riesgo de CM mediante la alteración del metabolismo, el reciclaje de estrógenos y las vías inmunitarias como indica la teoría.

Un estudio transversal realizado en 2020, realizó una comparación de muestras fecales de 37 pacientes incidentes con cáncer de mama premenopáusico y posmenopáusico e informó de un microbioma menos diverso (mostraron un 12-23 % menos de diversidad alfa) y una abundancia diferencial de *Firmicutes* y mayor abundancia de *Bacteroidetes* en mujeres con cáncer de mama positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en comparación con cáncer de mama negativo para HER2 (87).

Otro estudio clínico realizado a 31 pacientes con cáncer de mama mostró que el aumento de la abundancia relativa de *Blautia sp.* y *Faecalibacterium prausnitzii* se relacionó directamente con estadios clínicos más altos de cáncer de mama. Además, los pacientes con etapa 1 tenían un número más bajo de intestino *Blautia sp.* en comparación con los de estadio grado 3 (88), lo que recalca la diferencia de la MI entre diferentes estadios del CM.

Otro estudio hecho en 2018, realizó un análisis metagenómico completo de escopeta de 18 pacientes con CM premenopáusicas y 44 pacientes con CM posmenopáusicas, cada uno con sus respectivos controles. Este estudio utilizó un análisis metagenómico de escopeta que permitió una clasificación taxonómica detallada y un análisis funcional a diferencia de estudios anteriores que

se basaron en la secuenciación de 16srRNA y la caracterización bioquímica. Las mujeres con cáncer de mama exhibieron un microbioma intestinal más diverso en comparación con los controles. Se encontró que varias especies bacterianas estaban enriquecidas en pacientes posmenopáusicas en relación con los controles, se informaron posibles marcadores microbianos potenciales: *Shigella_sp_D9*, *Fusobacterium_varium*, *Desulfovibrio_piger*, *Escherichia_sp_1_1_43*, *Escherichia_sp_3_2_53FAA*, *Escherichia_coli*, *Shigella_sonnei*, *Eubacterium_eligens*, *Vibrio_cholerae*, *Acinetobacter_baumannii*, *Proteus_mirabilis*, *Fusobacterium_nucleatum*, *Campylobacter_conciscus*, *Porphyromonas_uenonis*. Estos resultados son consistentes con la idea de que la microbiota intestinal puede influir o verse afectada por el metabolismo de los estrógenos y, por lo tanto, proporcionar un biomarcador independiente del cáncer de mama (72).

En el estudio realizado por Zhang J et al. en 2020, se encontró que las bacterias intestinales, incluidas *Lachnospiraceae*, *Lactobacillus* y *Alistipes*, estaban marcadamente alteradas en modelos de ratones después de la inyección de células de CM (86). Recientemente, en un estudio hecho por Ma et al. en 2020, con pacientes recién diagnosticadas con cáncer de mama y pacientes de control con enfermedad mamaria benigna informó que la abundancia de *Faecalibacterium* se redujo en pacientes con cáncer de mama. *Faecalibacterium_prausnitzii*, se informó que suprime el crecimiento de células de cáncer de mama a través de la inhibición de la vía IL-6/STAT3, que esta hiperactivada de forma anómala en muchos tipos de cáncer (89).

El estilo de vida es un factor ya mencionado que podría interferir negativamente a la flora gastrointestinal en el CM y promover los productos microbianos y digestivos. Zengul et al. en 2018, informaron que la fibra dietética total está inversamente asociada con *Clostridium_hathewayi*, mientras que la fibra soluble (avena, cebada, nueces, etc.) está inversamente asociada con *Clostridium* y la fibra insoluble (vegetales, papa, etc.) está positivamente asociada con *Bacteroides_uniformis_sp.* mediante el estudio de 29 pacientes con cáncer de mama recién diagnosticado (estadio 0-II) y posmenopáusicas que tenían carcinoma in situ o invasivo (90), señalo que estas bacterias promueven la actividad de la β -glucoronidasa.

En otro estudio realizado en 2021 por Aarnoutse et al. se observó una mayor abundancia relativa

de *Dialister* y *Veillonellaceae* en pacientes con cáncer de mama ER+/HER2-programadas para tratamiento adyuvante, lo que podría deberse a una disminución relativa de otras bacterias debido a la administración profiláctica de antibióticos para su tratamiento (91). Pero incluso con una ligera variación, se ha demostrado que microbios específicos y la disbiosis microbiana inducen e incluso promueven la carcinogénesis mediante la liberación de genotoxinas que pueden dañar el ADN del huésped (92). Como prueba de ello, ya se ha demostrado que *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis* potencian la tumorigénesis intestinal en la inflamación crónica llegando a causar CCR (93).

En la revisión de Laborda-Illanes et al., señala que las correlaciones con taxones bacterianos específicos asociados con el cáncer de mama, como *Clostridia*, deben explorarse cuidadosamente como parte de las posibles estrategias de detección y tratamiento del CM dado los avances que se han realizado (79). Los fragmentos de evidencia presentados de diferentes estudios, mostraron que el microbioma intestinal juega un papel fundamental en el desarrollo del cáncer de mama. Por lo tanto, la orientación terapéutica del microbioma intestinal debe explorarse como parte de los enfoques preventivos y terapéuticos.

4. PERSPECTIVAS FUTURAS:

Cada vez es más claro que la microbiota comensal desempeña un papel importante en la salud al contribuir a la inmunidad general del cuerpo y que las alteraciones en la microbiota pueden contribuir a varios estados de enfermedad y su tratamiento, incluido el cáncer. Además, la evidencia ahora sugiere que estos microorganismos pueden conferir susceptibilidad a ciertos tipos de cáncer, ya sea a través de un efecto directo por la presencia local dentro del microambiente del tumor o mediante el impacto sistémico de microbiota distante (como el intestino y la piel). Esta área de investigación recién está surgiendo y nos quedan muchas preguntas sin respuesta, especialmente con respecto al mecanismo de acción, así como la especie bacteriana exacta o el grupo de especies bacterianas que son más importantes para mediar los efectos antitumorales y la salud global. Existe una gran oportunidad para la investigación en todos los niveles, desde la investigación básica y traslacional hasta los estudios clínicos y los análisis epidemiológicos (51).

El microbioma intestinal se está convirtiendo en un actor clave en la medicina personalizada. Esto

amplía enormemente el catálogo y la función de las reacciones metabólicas en el cuerpo humano que pueden estar involucradas en el metabolismo de los xenobióticos, incluidos los componentes de la dieta y los fármacos (94). Como resultado, la farmacomicrobiómica se puede considerar para aplicaciones clínicas, como el uso de una combinación de microbioma y perfiles genéticos para predecir mejor la reacción a la medicación de una persona y/o modificar el microbioma intestinal para mejorar la eficacia del fármaco en una premisa por persona (62).

Como se explicó, la disbiosis puede provocar indirectamente un aumento de los niveles de estrógeno en el cuerpo y un mayor riesgo de CM. Por lo tanto, la reconstrucción de la microecología intestinal normal podría desempeñar un papel en la prevención, el tratamiento y el pronóstico del CM. El trasplante de microbiota fecal es actualmente el principal método de terapia microbiana intestinal, aplicado en diversos tratamientos. La introducción de probióticos es otro método para mejorar el equilibrio del entorno microecológico intestinal (65).

Se espera que los enfoques y herramientas de creación de perfiles de microbioma más sólidos faciliten el desarrollo y las intervenciones/tratamiento con terapias de microbiota como probióticos y/o productos bioterapéuticos vivos. Los probióticos según la FAO y la OMS se refiere a microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidad adecuada confieren un efecto beneficioso sobre la salud del huésped. Se ha demostrado que ciertos tipos de estos microbios probióticos estimulan las respuestas inmunitarias y también se ha demostrado in vitro que ejercen un potencial antitumoral a través de vías inmunorreguladoras (95). En la actualidad se han realizado varios estudios in vitro y en animales de laboratorio que muestran que los prebióticos y probióticos se pueden usar en la prevención y el tratamiento de varios tipos de cáncer. El termino prebiótico, según World Gastroenterology Organisation (WGO), son sustancias de la dieta (como polisacáridos y oligosacáridos) que nutren a grupos seleccionados de microorganismos que habitan en el intestino favoreciendo el crecimiento de bacterias beneficiosas sobre las nocivas.

Otra revisión reciente de Brüßow (96) ha subrayado los problemas relacionados con el concepto de disbiosis de la microbiota intestinal, ya que la mayoría de los análisis estadísticos empleados para comprender la disbiosis pueden explicar solo un pequeño porcentaje de la variación en el microbioma. Factores como las interacciones microbio-microbio que no son directamente

relevantes para el huésped y los procesos aleatorios involucrados también deben considerarse en la investigación de la microbiota intestinal.

Hay una inmunoterapia basada en anti-PD-1 que ha tenido un gran impacto en el tratamiento del cáncer, pero solo ha beneficiado a un subconjunto de pacientes. (PD-1: es una proteína que se encuentra en las células T que mantiene bajo control las respuestas inmunitarias. Cuando PD-1 se une a otra proteína llamada PD-L1, evita que las células T destruyan otras células, como las células cancerosas. Cuando se bloquea esta proteína aumenta la capacidad de las células T de destruir células cancerosas (97)). Entre las variables que podrían contribuir a la heterogeneidad entre pacientes se encuentra la composición diferencial del microbioma de los pacientes (98). Los estudios preclínicos han indicado que la composición del microbioma comensal podría ejercer una gran influencia; se realizó pruebas en ratones con microbiota favorable que mostraron una actividad terapéutica mucho mayor del tratamiento anti-PD-L1 que los ratones con un microbioma desfavorable, y este beneficio podría transferirse mediante convivencia o trasplante fecal (99).

En cuanto al tema hormonal, un creciente cuerpo de investigación muestra que no es simplemente la cantidad total de estrógeno que circula en el cuerpo lo que es crítico para la salud de las mujeres. La forma en que se metaboliza el estrógeno en el cuerpo también puede desempeñar un papel importante en la causa de varias afecciones dependientes de estrógeno, como la osteoporosis, los trastornos autoinmunitarios y el cáncer. El estrógeno se metaboliza en el cuerpo por dos vías importantes en competencia (100) como ya se mencionó, por la vía 2-hidroxiestrone (no estimula la división de las células) y 16-hidroxiestrone (fuerte efecto estimulante en la síntesis de ADN y la multiplicación celular).

La mortalidad actual para cáncer de mama es aproximadamente el cuádruple en el mundo occidental con respecto a los países asiáticos. En realidad, los estudios interpopulacionales que investigan el metabolismo de los estrógenos en poblaciones asiáticas identifican una menor concentración de estrógenos circulantes en dichas poblaciones. Diversos estudios buscan valorar si es posible modificar la forma de metabolización de los estrógenos mediante la dieta.

Algunos alimentos mencionados fueron los siguientes:

- Semillas de Lino o Linaza: Este alimento es la semilla de la planta *Linum usitatissimum*.

Se ha postulado que poseen varios efectos protectores como inhibir la aromatasas y el crecimiento de células tumorales *in vitro*.

- Semilla de Soja y sus derivados: (*Glycine max*) Se trata de es una leguminosa de alto consumo en los países asiáticos, principalmente en Japón, en donde la incidencia de cáncer de mama es baja. Investigaciones realizadas en mujeres pre y posmenopáusicas demostraron que la ingesta de alimentos ricos en isoflavonas (como la soja) aumentan la metabolización de los estrógenos por la vía 2-hydroxyestrone
- Indol-3-carbinol: es una molécula muy estudiada que se encuentra en los vegetales del grupo crucíferos, los más comunes para nosotros son el coliflor, el brócoli y el repollo de Bruselas (100).

Por ello, en cuanto a tratamientos, las bacterias presentes en los probióticos, en particular *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, inducen una acción anticancerígena al mejorar la apoptosis de las células cancerosas y proteger contra el estrés oxidativo. Los microbios intestinales no solo mejoran la acción de los medicamentos de quimioterapia, sino que también reducen los efectos secundarios de estos medicamentos. El consumo diario de LAB puede reducir el riesgo de cáncer de mama en las mujeres (101). Un estudio mostro que las bebidas de leche de soja fermentada que contenían *L. acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus lactis* o *Bifidobacteria* inhibieron la proliferación de cáncer de mama ER+ en un modelo animal (102) (103).

Los probióticos actúan como alimento funcional y pueden combinarse con diferentes fármacos para aumentar/modificar la eficacia del tratamiento o reducir sus efectos negativos. La capacidad de los probióticos para restaurar las barreras mucosas, cambiar positivamente la composición de los microorganismos en el cuerpo e influir en la respuesta inmune promueve la digestión y reduce la grasa almacenada, así como los niveles de sustancias innecesarias y tóxicas, lo cual es extremadamente valioso (62). *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium* y *Enterococcus* son probióticos bacterianos comunes. El consumo de probióticos altera la composición del microbioma intestinal y se ha demostrado que reduce la actividad de la β -glucuronidasa fecal (104).

Los efectos beneficiosos de los probióticos en la salud humana pueden verse intensificados por la

presencia de prebióticos, sustancias no digeribles que son degradadas por la microbiota intestinal. Los prebióticos logran proteger contra el cáncer al modular el pH del colon, el volumen fecal, la metabolización de xenobióticos, la unión de carcinógenos a las bacterias, la modulación de enzimas, la modificación de la expresión génica en las heces y la regulación de la respuesta inmunitaria (104).

En relación a ello, existen dos revisiones recientes de Eslami-S et al. (20) y Laborda-Illanes et al. (79) que exploraron el papel de la microbiota intestinal en el cáncer de mama. Revisaron varios estudios preclínicos y clínicos sobre los posibles efectos terapéuticos de bacterias probióticas como *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus helveticus* R389, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus acidophilus* y *B. bifidum* contra el cáncer de mama a través de varios mecanismos directos (inhibición de la carcinogénesis en etapa temprana, inducción de apoptosis en células de cáncer de mama e inhibición del crecimiento tumoral) e indirectos (inmunomodulación a través de la elevación de IL-10 y reducción de los niveles de IL-6)

Lakritz et al. estudió dos grupos de ratones: un grupo manipulado para desarrollar tumores de mama humanos y el otro grupo alimentado con una dieta de estilo occidental (alta en grasas y azúcar, baja en vitamina D3, vitamina C y fibra) para desarrollar tumores mamarios. Los dos grupos fueron tratados con ingesta oral de microbios de ácido láctico probiótico. Los resultados mostraron que el probiótico *Lactobacillus reuteri* inhibió la carcinogénesis en etapa temprana y aumentó la sensibilidad de las células mamarias a la apoptosis (105).

Por lo tanto, es prudente que los médicos comiencen a considerar cuidadosamente la eficacia del uso de antibióticos en sus pacientes. Para hacerlo, debemos comprender completamente cómo la microbiota impacta en diferentes patologías del cáncer en general. Otros grupos han avanzado en la comprensión de cómo los antibióticos afectan los cánceres inmunogénicos; sin embargo, hasta la fecha, solo una pequeña cantidad de estudios han analizado sus efectos sobre CM (53).

Hasta la fecha, casi todos los estudios de microbioma CM se han centrado en poblaciones de pacientes de países de altos ingresos. Dado que las tasas de cáncer de mama están aumentando en los países de ingresos bajos a medios, que también tienen diferentes características de población

de pacientes (edad y subtipo de CM) (21); una mejor comprensión del microbioma intestinal y del microbioma mamario proporcionará nuevos métodos de tratamiento y diagnóstico del carcinoma mamario mediante la recuperación del estado estacionario del microbioma. La diversidad de microbiomas entre diferentes personas es un desafío crucial cuando se trata de definir firmas microbianas beneficiosas o patológicas. La compleja diversidad de estos microorganismos dificulta la identificación de firmas de cáncer específicas que se mantengan estables en el tiempo (20).

La ingeniería de microbiomas puede abrir nuevos horizontes en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer. Por lo tanto, el diseño de antibióticos que se dirijan a un espectro particular del microbioma podría ayudar a regular el microbioma gastrointestinal como una forma posible de reducir el riesgo de CM (58).

5. CONCLUSIONES:

De los diferentes estudios revisados podemos decir que, se detectó disbiosis mayormente en los microbiomas intestinales de pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama, pero no se detectó en pacientes premenopáusicas. Por lo tanto, la disbiosis observada en los microbiomas intestinales de pacientes con cáncer de mama puede depender de la edad, peso, estilo de vida y el estado de la menopausia. Los estudios demostraron la gran relación que tiene la microbiota intestinal con el cáncer de mama. Con lo recopilado, podemos decir que, en general las bacterias del filo *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, y dentro de estas, los géneros *Clostridium*, *Clostridia* y *Faecalibacterium* han demostrado gran potencial como biomarcador al ser mencionadas en la mayoría de las investigaciones, su papel en esta enfermedad todavía está siendo investigada.

Los estudios presentados y la literatura han demostrado que la microbiota intestinal comparte en su mayoría características como la actividad enzimática de β -glucoronidasa, intervienen en el metabolismo y los niveles de estrógenos, tienen actividad antitumoral, como también algunos de sus metabolitos que sintetizan pueden ser tóxicos y causar inflamaciones que llevan al cáncer. Por lo que, el microbioma, y el estado disbiótico del microbioma, tiene el potencial de ser un factor de riesgo y pronóstico adicional en el CM; y más específicamente en el tipo de receptor de estrógeno positivo. Además, el microbioma puede influir en las opciones de tratamiento, ya que está

documentado que la microbiota intestinal desempeña un papel en la eficacia de los diferentes tratamientos en el cáncer de mama. Por ello, también se debe explorar mucho más el uso de prebióticos, probióticos y suplementos para la prevención y el tratamiento complementario del cáncer de mama mediante la reversión de la disbiosis microbiana intestinal.

En general, la asociación entre la microbiota intestinal y el cáncer de mama es un área prometedora en la investigación, pero es un aspecto relativamente nuevo de la investigación contra el cáncer. Debido a ello, la literatura actual todavía subraya varios vacíos de conocimiento en la comprensión de los roles directos e indirectos de la microbiota intestinal en la carcinogénesis, las terapias y los pronósticos del cáncer. Por esa razón, aunque los estudios han relacionado la regulación de la actividad hormonal por la microbiota intestinal en el contexto del desarrollo y tratamiento del cáncer de mama, sigue siendo un aspecto novedoso que requiere más investigación clínica con pacientes para reunir pruebas concretas y lograr una aplicación médica. Las investigaciones para definir con precisión qué constituyen microorganismos intestinales "buenos" y "malos" también son cruciales. La MI tiene un potencial significativo como biomarcador del tipo diagnóstico y pronóstico, cuando se toman decisiones de tratamiento, e incluso como una opción de tratamiento, tanto antes del cáncer (en términos de gestión de factores de riesgos) como después del cáncer una manera de optimizar las terapias empleadas actualmente; incluso podría llegar a tener potencial como biomarcador en la farmacorresistencia.

Una vez que se logre caracterizarlo en su totalidad, se podrá comparar el perfil de la microbiota intestinal y sus metabolitos en pacientes o potenciales pacientes con individuos sanos, estos pueden llegar a servir como biomarcadores para el cáncer de mama. Además, la modificación del estroboloma a través de la combinación correcta de antimicrobianos, prebióticos y probióticos puede reducir el riesgo de cánceres relacionados con el estrógeno. Podemos considerar la microbiota intestinal como un factor importantes para mantener la salud y monitorear sus cambios en el CM. Explorar y comprender los mecanismos del microbioma intestinal proporcionará información sobre enfoques nuevos y efectivos para prevención, diagnóstico y tratamiento del CM.

Sin embargo, debido a la complejidad y la variabilidad interindividual de la microbiota humana, la identificación de perfiles de colonización microbiana, especialmente asociados con diversas

enfermedades y la caracterización de vías metabólicas microbianas conectadas con estados de salud y enfermedades, sigue siendo un problema. La microbiota humana interactúa con el sistema inmunológico en múltiples niveles.

Debemos de considerar que los estudios hechos hasta la fecha se centran mayormente en Europa, Asia, y Norteamérica, los estudios en Latinoamérica son muy escasos. Al ser tan diferentes los microbiomas intestinales entre las personas, tener un estándar sería muy complicado, por esa razón también es que es tan complicado tener un modelo de microbiota saludable, ya que esta debería estar limitada al estilo de vida, edad, género, ambiente y entre otros factores que serían complicados de delimitar actualmente. Con esto se puede deducir que un estudio realizado aquí tendría resultados un tanto diferentes en porcentaje y hasta presencia de bacterias del microbioma intestinal, por lo que estos estudios recopilados se podrían usar como base, mas no como una referencia fija, debido al tipo de alimentación y vida que llevamos en esta parte del mundo.

Esto podría significar una desventaja para el estudio, sin embargo, tener que realizar estudios más complejos y específicos nos encamina hacia la medicina dirigida o personalizada, la cual sería mucho más óptima para los futuros diagnósticos y tratamientos. Estas características de las firmas detalladas y la diversidad del microbioma único podrían conducir al desarrollo de potenciales biomarcadores específicos y útiles para el diagnóstico y el pronóstico en pacientes con cáncer de mama, lo que permitiría la implementación de estrategias de atención personalizada y la identificación de nuevas herramientas para la prevención, detección y tratamiento de los pacientes.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Ramos Muñoz , Guerrero Ramírez NN. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú, 2018. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. 2020 Octubre.
2. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. [Online].; 2020 [cited 2021 Noviembre. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&population_s=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&i.
3. Vallejos-Sologuren CS. Situación del Cáncer en el Perú. Revista Médica DIAGNÓSTICO. 2020 Noviembre 10; 59(2).
4. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur. IREN-SUR. [Online].; 2021 [cited 2021 Noviembre 10. Available from: <http://www.irensur.gob.pe/index.php/control-del-cancer/estadistica>.
5. Ruo SW, Alkayyali T, Win M, et al.. Role of Gut Microbiota Dysbiosis in Breast Cancer and Novel Approaches in Prevention, Diagnosis, and Treatment. Cureus. 2021 Agosto 26; 13(8).
6. Bultman. Emerging roles of the microbiome in cancer. Carcinogenesis. 2014 Febrero; 35(2): p. 249-255.
7. Rajpoot M, Sharma A, Sharma , Kumar Gupta G. Understanding the microbiome: Emerging biomarkers for exploiting the microbiota for personalized medicine against cancer. Seminars in Cancer Biology. 2018 Octubre; 52: p. 1-8.
8. Filippone A, Magno S. 1.05 - Clinical Connections Between the Microbiota and Breast Cancer (Onset, Progression and Management). Comprehensive Gut Microbiota. 2022 Enero;; p. 35-45.
9. del Castillo Moreno C, Valladares-Garcia J, Halabe-Cherem J. Human microbiome. Revista de la Facultad de Medicina UNAM. 2018; 61(6): p. 7-19.
10. Zhang J, Xia Y, Sun J. Breast and gut microbiome in health and cancer. Genes & Diseases. 2021 Setiembre; 8(5): p. 581-589.
11. Ministerio de Salud. MINSA. [Online].; 2020 [cited 2021 Agosto 10. Available from:

- <https://www.minsa.gob.pe/presupuestales/?pg=6#contact>.
12. Morgan C, Huttenhower. Chapter 12: Human Microbiome Analysis. PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY. 2012 Diciembre; 8(12).
 13. Fernández MF, et al.. Breast Cancer and Its Relationship with the Microbiota. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2018 Agosto; 15(8).
 14. Ayer S, Sinha G, Bryan M, Rameshwar P. Encyclopedia of Cancer. 4th ed. Schwab M, editor.; 2017.
 15. Martín M, Herrero A, Echevarría I. El cáncer de mama. arbor. 2015 Abril 24; 191(773).
 16. Chadha J, Nandi Deeptashreee , Atri Y, Nag A. Significance of human microbiome in breast cancer: Tale of an invisible and an invincible. Seminars in Cancer Biology. 2021 Mayo; 70: p. 112-127.
 17. NATIONAL CANCER INSTITUTE. NIH. [Online].; 2019 [cited 2022 Setiembre. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>.
 18. Jacobs AT, Martinez Castaneda-Cruz D, Rose MM, Connelly L. Targeted therapy for breast cancer: An overview of drug classes and outcomes. Biochemical Pharmacology. 2022 Agosto 14; 204.
 19. Pérez-Solis MA, Maya-Nuñez G, Casas-González P, Olivares A, Aguilar-Rojas A. Effects of the lifestyle habits in breast cancer transcriptional regulation. Cancer Cell International. 2016 Febrero 13; 16(7).
 20. Eslami-S Z, et al.. Microbiome and Breast Cancer: New Role for an Ancient Population. Frontiers in Oncology. 2020 Febrero; 10(120).
 21. Teng NMY, Price CA, Mckee AM, Hall LJ, Robinson SD. Exploring the impact of gut microbiota and diet on breast cancer risk and progression. International Journal of Cancer. 2021 Enero; 149(3): p. 494-504.
 22. Minelli BE, Beghini AM, Vesentini S, et al.. Intestinal Microflora as an Alternative Metabolic Source of Estrogens in Women with Uterine Leiomyoma and Breast Cancer. Annals of the New York Academy of Sciences. 1990 Junio; 595(1): p. 473-479.
 23. Singh AP. Genomic Techniques Used to Investigate the Human Gut Microbiota Beloborodova NV, Andrey V. Grechko , editors.: IntechOpen; 2021.

24. Knight R, Callewaert C, et al.. The Microbiome and Human Biology. Annual Review of Genomics and Human Genetics. 2017 Agosto; 18: p. 65-86.
25. Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al.. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. SCIENCE. 2006 Junio; 312.
26. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. Nutrition Reviews. 2012 Agosto 01; 70: p. S38–S44.
27. Badal VD, Wright D, et al.. Challenges in the construction of knowledge bases for human microbiome-disease associations. Microbiome. 2019 Setiembre 05; 7(129).
28. Tomkovich S, Jobin C. Microbiota and host immune responses: a love–hate relationship. Immunology. 2015 Octubre; 147(1): p. 1-10.
29. Sun J, Chang EB. Exploring gut microbes in human health and disease: Pushing the envelope. Genes & Disease. 2014 Diciembre; 1(2): p. 132-139.
30. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, Function and Diversity of the Healthy Human Microbiome. Nature. 2012 Junio; 486: p. 207-214.
31. Qin J, Li R, et al.. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010 Marzo 23; 464: p. 59-65.
32. Morgan XC, Segata N, Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome. Trends in Genetics. 2013 Enero; 29(1): p. 51-58.
33. Sampsell K, Hao D, Reimer RA. The Gut Microbiota: A Potential Gateway to Improved Health Outcomes in Breast Cancer Treatment and Survivorship. International Journal of Molecular Sciences. 2020 Diciembre 3; 21(23).
34. Almeida JI, Tenreiro MF, et al.. Hallmarks of the human intestinal microbiome on liver maturation and function. Journal of Hepatology. 2022 Marzo; 76(3): p. 694-725.
35. Wong SH, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2019 Noviembre; 16: p. 690-704.
36. Zhou CB, Zhou YL, Fang JY. Gut Microbiota in Cancer Immune Response and Immunotherapy. Trends in Cancer. 2021 Julio; 7(7).
37. Elinav E, Garret WS, Trinchieri G, Wargo J. The cancer microbiome. Nature Reviews

- Cancer. 2019 Junio; 19: p. 371-376.
38. Jaye K, Guang Li C, Bhuyan DJ. The complex interplay of gut microbiota with the five most common cancer types: From carcinogenesis to therapeutics to prognoses. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2021 Septiembre; 165.
 39. Alizadehmohajer N, Shojaeifar S, Nedaeinia R, et al.. Association between the microbiota and women's cancers – Cause or consequences? *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020 Julio; 127.
 40. Rea D, et al.. Microbiota effects on cancer: from risks to therapies. *Oncotarget*. 2018 Abril 3; 9(25): p. 17915-17927.
 41. Vivarelli S, Salemi R, Candido S, et al.. Gut Microbiota and Cancer: From Pathogenesis to Therapy. *Cancers*. 2019 Enero 3; 11(1).
 42. Rea D, Coppola G, Palma G, et al.. Microbiota effects on cancer: from risks to therapies. *Oncotarget*. 2018; 9.
 43. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, et al.. Gut microbes and health. *Gastroenterología y Hepatología*. 2021 Septiembre; 44(7): p. 519-535.
 44. Arumugan M, Raes J, et al.. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011 Abril; 473.
 45. Zitvogel L, Galluzzi L, et al.. Cancer and the gut microbiota: An unexpected link. *SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE*. 2015 Enero 21; 7(271).
 46. Manzoor SS, Doedens A, Burns MB. The promise and challenge of cancer microbiome research. *Genome Biology*. 2020 Junio 02; 21(131).
 47. Flemer B, et al.. The oral microbiota in colorectal cancer is distinctive and predictive. *GUT*. 2018; 67(8): p. 1454-1463.
 48. Eslami-S Z, Majidzadeh-A K, Halvaei S, et al.. Microbiome and Breast Cancer: New Role for an Ancient Population. *Frontiers in Oncology*. 2020 Febrero 12; 10(120).
 49. Oh B, et al.. Emerging Evidence of the Gut Microbiome in Chemotherapy: A Clinical Review. *Frontiers in Oncology*. 2021 Setiembre 16; 11.
 50. Wong SH, Kwong TNY, et al.. Clinical applications of gut microbiota in cancer biology. *Seminars in Cancer Biology*. 2019 Abril; 55: p. 28-36.

51. Helmik BA, et al.. The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nature Medicine*. 2019 Marzo 6; 25(3): p. 377-388.
52. Ma C, et al.. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells. *Science*. 2018 Mayo 25; 360.
53. Mackee AM, et al.. Antibiotic-induced disturbances of the gut microbiota result in accelerated breast tumor growth. *iScience*. 2021 Septiembre 24; 24(9).
54. Rosean CB, et al.. Preexisting Commensal Dysbiosis Is a Host-Intrinsic Regulator of Tissue Inflammation and Tumor Cell Dissemination in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancer research*. 2019; 79(14).
55. Xuan C, Shamonki JM, Chung A, et al.. Microbial Dysbiosis Is Associated with Human Breast Cancer. *PLoS ONE*. 2014 Enero 8; 9(1).
56. Komorowski AS, Pezo RC. Untapped “-omics”: the microbial metagenome, estrobolome, and their influence on the development of breast cancer and response to treatment. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020; 179: p. 287-300.
57. Parida S, Sharma D. The Microbiome-Estrogen Connection and Breast Cancer Risk. *Cells*. 2019 Diciembre 15; 8(12).
58. Yang J, et al.. Gastrointestinal microbiome and breast cancer: correlations, mechanisms and potential clinical implications. *Breast Cancer*. 2017 Marzo; 24: p. 220-228.
59. Sampson JN, Falk RT, Schairer C, et al.. Association of Estrogen Metabolism with Breast Cancer Risk in Different Cohorts of Postmenopausal Women. *Cancer Research*. 2017 Febrero 14; 77(4).
60. Hernández DE. BIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA. *Revista Venezolana de Oncología*. 2016 Mayo 15; 28(3): p. 188-200.
61. Kwa M, Plottel CS, Blaser MJ, Adams S. The Intestinal Microbiome and Estrogen Receptor-Positive Female Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2016 Agosto 22; 108(8).
62. Costa B, Vale N. Drug Metabolism for the Identification of Clinical Biomarkers in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Marzo 16; 23(6).
63. Flores R, et al.. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen

- metabolites: a cross-sectional study. *Journal of Translational Medicine*. 2012 Diciembre; 10(253).
64. Fuhrman BJ, et al.. Associations of the Fecal Microbiome With Urinary Estrogens and Estrogen Metabolites in Postmenopausal Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014 Diciembre; 99(12): p. 4632-4640.
 65. Feng ZP, et al.. Gut microbiota homeostasis restoration may become a novel therapy for breast cancer. *Investigational New Drugs*. 2021 Enero 17; 39: p. 871-878.
 66. Miko E, Kovács T, Sebő É, et al.. Microbiome—Microbial Metabolome—Cancer Cell Interactions in Breast Cancer—Familiar, but Unexplored. *Cells*. 2019 Marzo 9; 8(4).
 67. Bard JM, Luu HT, Dravet F, et al.. Relationship Between Intestinal Microbiota and Clinical Characteristics of Patients with Early Stage Breast Cancer. *The FASEB Journal*. 2015 Abril 1; 29(S1).
 68. Adlung L, et al.. Microbiome genomics for cancer prediction. *Nature Cancer*. 2020 Abril; 1: p. 379-381.
 69. Ervin SM, et al.. Gut microbial β -glucuronidases reactivate estrogens as components of the estrobolome that reactivate estrogens. *Journal of Biological Chemistry*. 2019 Diciembre; 294(49).
 70. Iida N, et al.. Commensal Bacteria Control Cancer Response to Therapy by Modulating the Tumor Microenvironment. *Science*. 2013 Noviembre 22; 342(6161): p. 967-970.
 71. Salazar N, González S, Nogacka AM, et al.. Microbiome: Effects of Ageing and Diet. *Current Issues in Molecular Biology*. 2020; 36(1): p. 33-62.
 72. Zhu J, Liao M, Yao Z, et al.. Breast cancer in postmenopausal women is associated with an altered gut metagenome. *Microbiome*. 2018 Agosto; 6(136).
 73. Plaza-Díaz J, Álvarez-Mercado AI, Ruiz-Marín CM, et al.. Association of breast and gut microbiota dysbiosis and the risk of breast cancer: a case-control clinical study. *BMC Cancer*. 2019 Mayo; 19(495).
 74. Friedman GD, Oestreicher N, Chan J, et al.. Antibiotics and Risk of Breast Cancer: Up to 9 Years of Follow-up of 2.1 Million Women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2006 Agosto; 15(11).

75. Fuhrman BJ, Schairer C, Gail MH, et al.. Estrogen Metabolism and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2012 Enero 9; 104(4).
76. Stone TW, Darlington LG. Microbial carcinogenic toxins and dietary anti-cancer protectants. *Cellular and Molecular Life Sciences* volume. 2017 Febrero 25; 74: p. 2627-2643.
77. Ge Y, et al.. Gut microbiota influence tumor development and Alter interactions with the human immune system. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2021 Enero 25; 40(42).
78. Cammarota G, Ianiro G. Gut Microbiota and Cancer Patients: A Broad-Ranging Relationship. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017 Noviembre; 92(11): p. 1605-1607.
79. Laborda-Illanes A, Sanchez-Alcoholado L, Dominguez-Recio ME, et al.. Breast and Gut Microbiota Action Mechanisms in Breast Cancer Pathogenesis and Treatment. *Cancers*. 2020; 12(9).
80. Ingaman WV. The Gut Microbiome: A New Player in Breast Cancer Metastasis. *CANCER RESEARCH HIGHLIGHTS*. 2019 Julio 15; 79(14): p. 3539-3541.
81. Janssens Y, Nielandt J, Bronselaer A, et al.. Disbiome database: linking the microbiome to disease. *BMC Microbiology*. 2018 Junio 4; 18(50).
82. Boon-Huat B, Yip GWC. Breast Cancer Prognostic Biomarkers. In Schwab M, editor. *Encyclopedia of Cancer*.; 2017. p. 685-691.
83. Wu HJ, Chu PY. Recent Discoveries of Macromolecule- and Cell-Based Biomarkers and Therapeutic Implications in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Enero 10; 22(2).
84. Goerdert JJ, et al.. Investigation of the Association Between the Fecal Microbiota and Breast Cancer in Postmenopausal Women: a Population-Based Case-Control Pilot Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015 Agosto; 107(8).
85. Shi J, et al.. Effect of gastrointestinal microbiome and its diversity on the expression of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *Oncology Letters*. 2019 Marzo 22; 17(6): p. 5050-5056.

86. Zhang J, Lu R, Yongguo Z, et al.. tRNA Queuosine Modification Enzyme Modulates the Growth and Microbiome Recruitment to Breast Tumors. *Cancers*. 2020 Marzo; 12(3): p. 628.
87. Wu AH, Tseng C, et al.. Gut microbiome associations with breast cancer risk factors and tumor characteristics: a pilot study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020; 182: p. 451-463.
88. Luu TH, Michel C, et al.. Intestinal Proportion of *Blautia* sp. is Associated with Clinical Stage and Histoprognostic Grade in Patients with Early-Stage Breast Cancer. *Nutrition and Cancer*. 2017 Enero 17; 69(2).
89. Ma J, Sun L, Liu Y, et al.. Alter between gut bacteria and blood metabolites and the anti-tumor effects of *Faecalibacterium prausnitzii* in breast cancer. *BMC Microbiology*. 2020 Abril; 20(82).
90. Zengul AG, et al.. Associations between Dietary Fiber, the Fecal Microbiota and Estrogen Metabolism in Postmenopausal Women with Breast Cancer. *Nutrition and Cancer*. 2021; 73(7): p. 1108-1117.
91. Aarnoutse R, et al.. Intestinal Microbiota in Postmenopausal Breast Cancer Patients and Controls. *Cancers*. 2021 Diciembre; 13(24): p. 9.
92. Garret WS. Cancer and the microbiota. *Science*. 2015 Abril 3; 348(6230).
93. Park CH, Eun CS, Han DS. Intestinal microbiota, chronic inflammation, and colorectal cancer. *Intestinal Research*. 2018 Julio 27; 16(3).
94. Petrosino JF. The microbiome in precision medicine: the way forward. *Genome Medicine*. 2018 Febrero 22; 10(12).
95. Ranjbar S, et al.. Emerging Roles of Probiotics in Prevention and Treatment of Breast Cancer: A Comprehensive Review of Their Therapeutic Potential. *Nutrition and Cancer*. 2019 Junio; 71(1): p. 1-12.
96. Brussow H. Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis. *Microbial Biotechnology*. 2019 Agosto 26; 13(2): p. 423-434.
97. Instituto Nacional del Cáncer. Instituto Nacional del Cáncer. [Online].; 2016 [cited 2022 Enero. Available from:

- <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/pd-1>.
98. Matson V, Fessler J, Bao R, et al.. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *SCIENCE*. 2018 Enero 5; 359(6371): p. 104-108.
 99. Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *SCIENCE*. 2015 Noviembre 5; 350(6264): p. 1084-1089.
 100. Smith PW. Chapter 35 - Hormone Replacement in Women. In Rakel D, editor. *Integrative Medicine (Third Edition)*.; 2012. p. 335-344.e4.
 101. Badgeley A, Anwar H, Modi K, et al.. Effect of probiotics and gut microbiota on anti-cancer drugs: Mechanistic perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2021 Enero; 1875(1).
 102. Takagi A, Kano M, Kaga C. Possibility of Breast Cancer Prevention: Use of Soy Isoflavones and Fermented Soy Beverage Produced Using Probiotics. *International Journal of Molecular Science*. 2015 Mayo 13; 16(5): p. 10907-10920.
 103. Chang WH, Liu JJ, Chen CH, Huang TS, Lu FJ. Growth Inhibition and Induction of Apoptosis in MCF-7 Breast Cancer Cells by Fermented Soy Milk. *Nutrition and Cancer*. 2009 Noviembre; 43(2).
 104. Bedada TL, Feto TK, Awoke KS, et. al. Probiotics for cancer alternative prevention and treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020 Septiembre; 129: p. 110409.
 105. Lakritz JR, Poutahidis T, et al.. Beneficial bacteria stimulate host immune cells to counteract dietary and genetic predisposition to mammary cancer in mice. *Carcinogenesis*. 2013 Diciembre 31; 135(3): p. 529-540.