

# Microbioma y Coloproctología: bases para su entendimiento

Tamara A. Piñero y Carlos A. Vaccaro

Investigadores del Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica (IMTIB-IU-HIBA-CONICET) y grupo de Investigación Traslacional del Microbioma (InTraMIC), Hospital Italiano de Buenos Aires.

## INTRODUCCIÓN

La caracterización del microbioma intestinal (MBI) es una línea de investigación en crecimiento exponencial dado su potencial impacto en la prevención y el tratamiento de enfermedades altamente prevalentes. Este auge es consecuencia directa de los avances tecnológicos que permiten realizar análisis significativamente más precisos que los estudios tradicionales basados en cultivos. En el contexto específico del manejo del cáncer colorrectal, el MBI emerge como un prometedor biomarcador en las fases de prevención primaria, secundaria y terciaria. La presente editorial tiene por objeto introducir a los coloproctólogos en la temática y motivarlos a profundizar estos conceptos con la evidencia creciente disponible en la literatura indexada.

## ¿QUÉ ES EL MICROBIOMA?

La microbiota humana engloba una diversidad extensa de microorganismos, abarcando bacterias, virus, hongos, protozoos y archaeas distribuidos en diversas regiones del cuerpo. Se estima que en el tracto gastrointestinal reside una población aproximada de 100 trillones de dichos microorganismos. La secuenciación de última generación ha propiciado su caracterización en términos genéticos lo que introdujo el concepto de microbioma. El total del material genético del microbioma es 100 a 150 veces superior al del genoma humano. Esta comunidad se adquiere al momento del nacimiento a través de la flora comensal de la piel, vagina y heces de la madre y se mantiene relativamente estable a partir de los dos años desempeñando un papel crítico tanto en el estado de salud como en la enfermedad.

Fisiológicamente, el MBI no solo constituye una barrera defensiva natural contra la infección, sino también participa en numerosos procesos protectores (ej. inmunomodulación), estructurales (ej. síntesis de proteínas) y metabólicos (ej. producción de ácidos grasos de cadena corta) del epitelio intestinal que impactan en los estados de salud y enfermedad. Además, se reconocen dos ejes regulatorios que lo relacionan al sistema nervioso central: el eje neuroendocrino hipotalámico-pituitario adrenal y el eje cerebro intestinal que explican su relación entre numerosas enfermedades extraintestinales como la artritis, la diabetes y el Alzheimer entre otras. A diferencia de la dificultad que implica la manipulación genética, el MBI puede modificarse a través de intervenciones relativamente simples y de bajo costo, como el cambio alimentario, los prebióticos (ingredientes no digeribles de la dieta como la inulina), los probióticos (*Lactobacillus*), los postbióticos (productos de la fermentación bacteriana como los ácidos grasos de cadena corta), los antibióticos y el trasplante de materia fecal. Esto permite esbozar alternativas de fácil implementación que pueden mejorar la prevención primaria, secundaria y terciaria de diversas enfermedades.

## ¿DÓNDE Y CÓMO ESTUDIAR EL MICROBIOMA?

En el ámbito del CCR y otras patologías, el microbioma objeto de estudio se centra principalmente en la fracción fecal. No obstante, es crucial resaltar que existen notables disparidades no solo entre los microbiomas de distintas regiones del cuerpo, sino también entre las diversas secciones del tracto gastrointestinal y, específicamente, en la localización colónica. Adicionalmente, se ha identificado un microbioma asociado al epitelio, conocido como "biofilm", que podría tener una relevancia equiparable o incluso superior al microbioma luminal. También se ha observado la presencia de microbioma en algunos tumores, incluso en aquellos considerados "no contaminados", como ocurre en el cáncer de mama.

Es importante señalar que la mayoría de las investigaciones actuales se ven limitadas por la circunstancia de que la caracterización se realiza en muestras que representan solo una fracción del microbioma humano. Desde la perspectiva tecnológica, se destaca la importancia no solo de los secuenciadores de nueva generación, sino también de equipos de análisis de alto rendimiento como los espectrómetros de masas. Estos instrumentos desempeñan un papel crucial en la caracterización molecular a través de disciplinas como la metagenómica (abordaje genómico), la transcriptómica (análisis del ARNm), proteómica y metabolómica (estudio de las proteínas y metabolitos respectivamente). Entre estas metodologías, la metagenómica se distingue por su implementación accesible y amplia aplicabilidad, constituyendo la base en la mayoría de las publicaciones. Esta técnica posibilita la caracterización taxonómica mediante la secuenciación de los genomas completos o diversas regiones genómicas, incluyendo el ARN ribosomal 16S (ARNr 16S), proporcionando así información detallada sobre la composición y diversidad del MBI. La diversidad de especies es un aspecto minuciosamente examinado en relación con el cáncer colorrectal y revela una asociación evidente con el estilo de vida; en particular, los hábitos occidentales se vinculan a una menor diversidad microbiana o cambios en la misma sugestivos de ser los desencadenantes de procesos que facilitan la carcinogénesis.

## MICROBIOMA Y CÁNCER COLORRECTAL: ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

El cáncer colorrectal se relaciona al consumo de dietas baja en fibras y alta contenido calórico graso. A su vez, el tipo de dieta condiciona la diversidad del microbioma (cambios reversibles se observan a los pocos días de cambiar de dieta). Si bien la asociación entre el CCR y un microbioma alterado o disbiótico está bien establecida desde hace décadas, fue recién en los últimos años donde se empezó a generar evidencia para de cómo determinadas especies bacterianas pueden favorecer la carcinogénesis colorrectal, fundamentalmente a través de procesos inflamatorios crónicos, genotoxinas y alteraciones del metabolismo. Entre las genotoxinas se destacan la FadA de *Fusobacterium nucleatum* (activa la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina), las adhesinas de *Escherichia coli* (se adhiere e invade el epitelio intestinal) y la BFT de *Bacteroides fragilis*, (activa la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina y el factor NF-B). El metabolismo derivado del microbioma puede afectar la carcinogénesis colorrectal a través de la generación de ácidos biliares secundarios, la activación de procarcinogénicos y la modificación de vías de inflamación.

## MICROBIOMA Y FÍSTULA ANASTOMÓTICA: ¿NUEVO FACTOR DE RIESGO?

Investigaciones llevadas a cabo en muestras de sangre, líquido peritoneal y drenajes han revelado una marcada asociación con *Enterococcus faecalis* y *Pseudomonas aeruginosa*. Estos dos patógenos exhiben una notable actividad colagenolítica. Experimentos realizados en ratas han corroborado que ambos patógenos inducen la dehiscencia anastomótica mediante la producción de colagenasas tipo I y IV, las cuales desempeñan un papel crítico en el proceso de cicatrización de la anastomosis. La repercusión integral de la comunidad bacteriana como elemento causante de la dehiscencia anastomótica está siendo abordada en la actualidad mediante investigaciones en modelos animales. Se ha observado que en la primera semana posterior a la intervención quirúrgica se registra un aumento de la abundancia relativa de hasta 500 veces de *Escherichia coli* y *Enterococcus*. Un descubrimiento significativo del estudio fue la detección de factores asociados a la patogenicidad en las muestras de tejido de las anastomosis, insinuando que el microbioma vinculado a la anastomosis desempeña un papel más crucial en el proceso de cicatrización que el microbioma presente en el lumen intestinal. La gran cantidad de factores potencialmente asociados con la dehiscencia y el microbioma (profilaxis antibiótica, preparación mecánica, nutrición, obesidad, tabaco, técnica quirúrgica, etc.) constituyen la mayor limitante para diseñar estudios que demuestren una asociación causativa.

## ¿QUÉ ROL TIENE EL MICROBIOMA EN EL RASTREO, PRONÓSTICO Y PREDICCIÓN A LA RESPUESTA TERAPÉUTICA?

Si bien la videocolonoscopia es el método preventivo de elección, su costo y disponibilidad hacen que la sangre oculta en materia fecal sea una estrategia vigente aún en países desarrollados. Estudios efectuados en Inglaterra demostraron que la caracterización del MBI aumenta la sensibilidad y especificidad de la sangre oculta, aunque el costo-beneficio no ha sido evaluado. En relación con el pronóstico, una reciente revisión sistemática sobre 27 estudios comunicó que la presencia de *Fusobacterium nucleatum* y *Bacteroides fragilis* se asoció a una disminución de la supervivencia global aun cuando fue ajustada

por otras variables (HR 1,5, IC95%: 1,1–1,9). También se observó una asociación con estadios tumorales más avanzados en 10 de esos estudios. También existe evidencia que el MBI modifica no solo su actividad antitumoral sino también la toxicidad de los quimioterápicos, probablemente afectando su farmacocinética. La asociación con la respuesta a la quimioterapia ha sido explorada sobre todo en el melanoma, el pulmón y el riñón. Sin embargo, la evidencia es creciente en drogas utilizadas en el CCR como irinotecán, oxaliplatino y 5 fluoruracilo. Cabe destacar la reciente evidencia sobre el cáncer colorrectal en la efectividad de los inhibidores de *checkpoint* (ej: anti PD-1) utilizados en los nuevos esquemas de inmunoterapia para los tumores con déficit de reparación (tumores inestables).

### Consideraciones finales

La íntima relación entre el microbioma intestinal y el cáncer colorrectal plantea un desafío en la determinación de si dicha relación es causal o no. Aunque la comprensión de este vínculo resulta intrincada, las evidencias más recientes han proporcionado claridad sobre diversos mecanismos causativos. De cualquier modo, dado el impacto potencial que esta asociación ejerce en los ámbitos de la prevención primaria, secundaria y terciaria, y considerando la inherente capacidad para modificar el MBI, su investigación emerge como uno de los campos más atractivos en la investigación traslacional. Este enfoque promete no solo avanzar en la comprensión de la relación MBI-CCR, sino también abrir puertas a estrategias preventivas y terapéuticas innovadoras.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Colov EP et al. The impact of the gut microbiota on prognosis after surgery for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *APMIS*. 2020 Feb;128(2):162-176. doi: 10.1111/apm.13032.
- Rebersek M. Gut microbiome and its role in colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2021 Dec 11;21(1):1325. doi: 10.1186/s12885-021-09054-2.
- Wong CC, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 Jul;20(7):429-452. doi: 10.1038/s41571-023-00766-x.
- Young C et al. Microbiome Analysis of More Than 2,000 NHS Bowel Cancer Screening Programme Samples Shows the Potential to Improve Screening Accuracy. *Clin Cancer Res*. 2021 Apr 15;27(8):2246-2254. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3807.
- Zwezerijnen-Jiwa FH et al. A systematic review of microbiome-derived biomarkers for early colorectal cancer detection. *Neoplasia*. 2023 Feb;36:100868. doi: 10.1016/j.neo.2022.100868.