

# Tumores digestivos

# 11

D. Sánchez Cabrero



## OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Repasar la epidemiología y los factores de riesgo más relevantes de los tumores digestivos.
- Conocer los mecanismos que relacionan permeabilidad intestinal, disbiosis y carcinogénesis.
- Describir los principales modelos preclínicos estudiados.
- Revisar la implicación de estas alteraciones en cada uno de los tumores digestivos.

## TUMORES DIGESTIVOS

El **cáncer** es un término genérico que agrupa a un grupo muy heterogéneo de enfermedades cuya característica común es una pérdida en la regulación de la proliferación celular. Puede originarse en cualquier parte del organismo y su comportamiento biológico difiere, en gran medida, en función de la estirpe celular de la que se origina. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer representa la segunda causa de muerte a global. En los últimos registros realizados en 2018, las neoplasias fueron causantes de más de 8,8 millones de defunciones (uno de cada seis fallecimientos).

Los **tumores digestivos** (Fig. 11-1) agrupan a la mayoría de las neoplasias originadas a lo largo del tubo digestivo, incluyendo las dependientes de los órganos anejos que intervienen en la digestión (hígado, páncreas y vías biliares). Por consenso, las neoplasias que se asientan en la boca y la faringe (tumores del área cabeza y cuello), los linfomas primarios de la mucosa digestiva, los sarcomas estromales y los tumores neuroendocrinos (tanto los de bajo grado como los de célula pequeña o microcíticos) no son incluidos en este grupo al presentar un comportamiento y un manejo muy distinto (y, por lo tanto, no serán revisados en este tema).



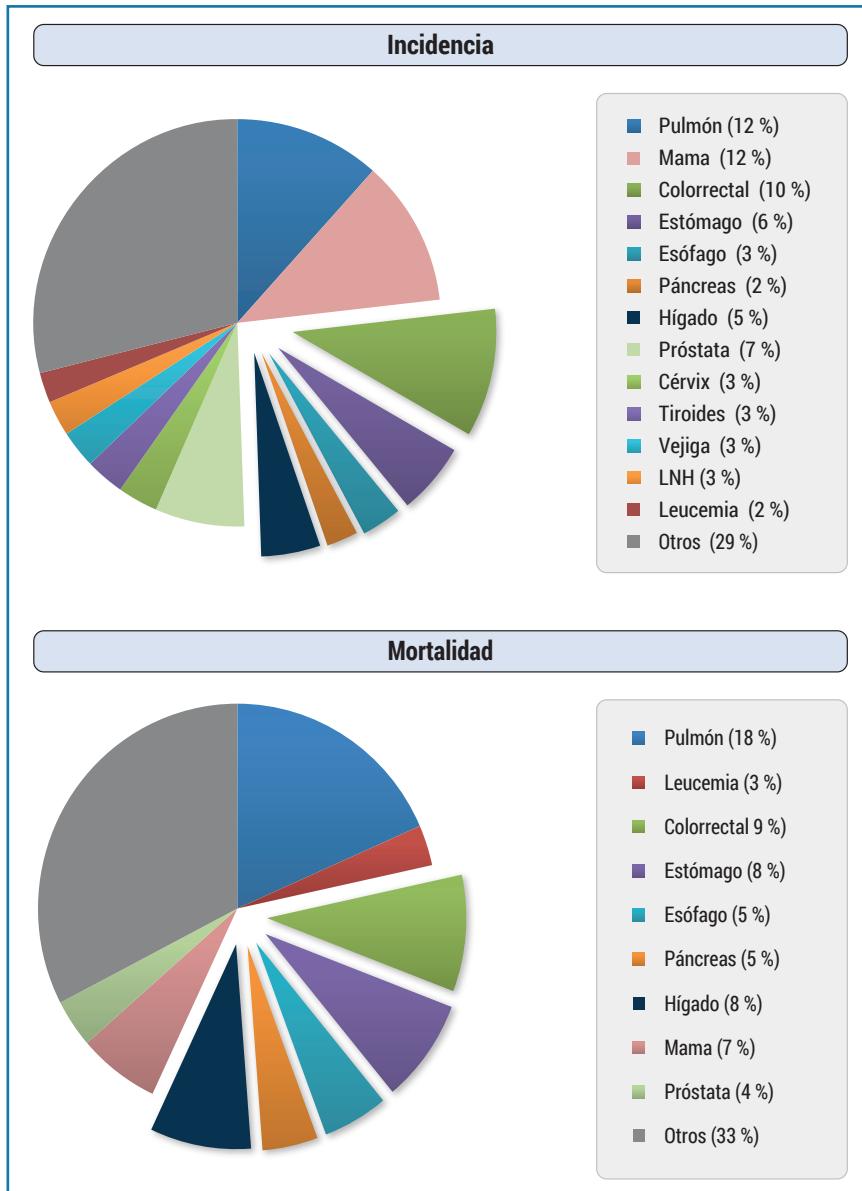
La mayoría de tumores se desarrollan por la acción conjunta de varios factores ambientales sobre un *background* genético que puede aumentar la susceptibilidad.

La **carcinogénesis** (también conocida como *tumorogénesis*) es el proceso por el cual las células adquieren distintos rasgos que les confieren la capacidad de proliferar sin control, evitar la apoptosis e invadir otros tejidos. Los eventos iniciadores de este proceso son de la más diversa índole y suelen magnificarse por el propio *background* genético (características génicas del propio individuo). La mayor parte de los tumores digestivos

son considerados esporádicos o no hereditarios, es decir, su desarrollo depende, en gran medida, del efecto aunado de diversos factores ambientales. Muchos de estos factores de riesgo, considerados carcinógenos, son los responsables de iniciar las distintas alteraciones en la maquinaria celular que a la larga originan el desarrollo de un tumor. Una exposición prolongada a dichos factores aumenta drásticamente el riesgo de padecer determinados tipos de tumores (tal y como ocurre con el tabaco y el carcinoma urotelial de vejiga o el microcítico de pulmón).

En los tumores digestivos, especialmente los que se asientan en el tubo digestivo propiamente dicho (esófago, estómago y las distintas partes del intestino), la conformación anatómica expone al epitelio constantemente a la acción directa de un sinfín de compuestos durante el paso del bolo alimentario a lo largo del tracto. Muchos de ellos presentan un potencial carcinogénico *per se* o lo obtienen tras su metabolización (conocidos como **procarcinógenos**). La agresión de la mucosa por parte de estos compuestos puede verse incrementada por el efecto que ejerce la microbiota intestinal en el ámbito local, tanto por servir como catalizador de procarcinógenos como por alterar la función de barrera del epitelio digestivo, favoreciendo la incorporación de estas moléculas al interior celular. La composición de la microbiota varía en función de diversos factores como el tipo de alimentación o los tratamientos administrados al hospedador. En función de las especies que proliferen, el daño producido en el epitelio puede aumentar y perpetuarse con el reclutamiento de distintas células inmunitarias.

En los últimos años se han incorporado a la larga lista de factores de riesgo de estos tumores tanto compuestos presentes en los alimentos como ciertos patógenos digestivos. La influencia de estos factores explica la enorme variabilidad geográfica que se les atribuye a los tumores digestivos. En general, en las regiones con mayor nivel de desarrollo, los avances en el tratamiento de los alimentos (tanto en el almacenaje como en su cocinado) han disminuido la incidencia de varias de estas neoplasias.



**Figura 11-1.** Los tumores digestivos son una de las principales causas de morbimortalidad oncológica en la actualidad. Representan casi una cuarta parte de los tumores diagnosticados en el mundo, y son responsables de hasta el 35 % de las muertes por causa oncológica. LNH: linfomas nohodgkinianos.



Entre los tumores digestivos, el cáncer colorrectal y el cáncer de páncreas son los únicos que presentan una incidencia superior en países desarrollados (la excepción del cáncer gástrico, muy frecuente en Japón y Corea).

### Cáncer de esófago

Actualmente es la octava neoplasia en frecuencia en el mundo y la sexta causa de muerte atribuible a cáncer. Las regiones con mayor incidencia se encuentran en el este y sur de África y este de Asia, en el considerado «cinturón del cáncer esofágico» (que se extiende desde el norte de Irán al norte de China). En cuanto a la epidemiología, en las regiones de mayor incidencia sigue predominando la histología epidermoide o escamosa,

que está muy relacionada con el consumo de alcohol y tabaco, así como de bebidas a temperaturas muy elevadas.

Por el contrario, en los países desarrollados la incidencia de carcinoma epidermoide ha disminuido notablemente, mientras que los adenocarcinomas (especialmente los que se asientan en el tercio distal del esófago) han aumentado de forma importante, al relacionarse estrechamente con la obesidad y el reflujo gastroesofágico resultante.

### Cáncer de estómago

Históricamente esta neoplasia ha sido la principal causa de muerte por cáncer hasta la segunda mitad del siglo XX, principalmente debido a las condiciones de preservación y tratamiento de los alimentos. Los cambios en el procesamiento de

## Tema 11: Tumores digestivos

los alimentos han permitido que en los países industrializados (a excepción de Japón) la incidencia haya disminuido drásticamente. Sin embargo, continúa siendo la tercera neoplasia en frecuencia y la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo.

Las áreas de mayor incidencia se encuentran en el Asia oriental, Europa del este y Sudamérica. En las áreas de mayor prevalencia, el subtipo histológico mayoritario es el enteroide, que es muy superior al difuso. Es uno de los tumores en los que se ha descrito una relación más estrecha con la infección por patógenos digestivos, principalmente con el *Helicobacter pylori*.

### Cáncer colorrectal (CCR)

En la actualidad, este grupo, el cual incluye tanto los tumores colónicos como los primarios de recto, representa alrededor del 15 % de los tumores diagnosticados en el ser humano (es la segunda neoplasia más diagnosticada en mujeres y la tercera en hombres). Cabe destacar que a diferencia de los cánceres previamente descritos, las incidencias más altas se encuentran en los países industrializados (principalmente Oceanía, Norteamérica y Europa occidental). De hecho, según las últimas estimaciones, la mortalidad asociada a estas neoplasias llega a las 10 muertes por cada 100.000 habitantes/año, lo que la convierte en una de las principales causas de morbimortalidad en estos países. A pesar de que un elevado porcentaje es debido a causas genéticas hereditarias (5-10 %) o a agregaciones familiares (15 %), se estima que hasta un 65-75 % de los casos de CCR podrían evitarse con un estilo de vida saludable, al estar muy relacionado con factores dietéticos. En los últimos años ha aumentado la incidencia de neoplasias proximales (o de colon derecho, las cuales suelen acompañarse de peor pronóstico), probablemente por un cribado precoz más complejo en comparación con el colon izquierdo y el recto.

### Cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas exocrino se encuentra entre las neoplasias de pronóstico más adverso, incluso en formas localizadas. A pesar de que se sitúa como la novena neoplasia por incidencia, el cáncer de páncreas es la cuarta causa de muerte atribuible a cáncer en Estados Unidos, la sexta en Europa y la séptima en el mundo. Al igual que ocurre con el CCR, las incidencias más elevadas se encuentran en Norteamérica, la costa pacífica de Asia y Europa occidental. A pesar de los numerosos ensayos clínicos realizados en la última década, los avances obtenidos en términos de supervivencia han sido muy modestos.

### Hepatocarcinoma (carcinoma hepatocelular)

Es uno de los tumores con una variación geográfica más marcada. Su incidencia es muy elevada en el sudeste asiático y el África subsahariana, donde se agrupan hasta el 75-80 % de los casos diagnosticados. Su incidencia es tan elevada en estos países que representa la sexta neoplasia en frecuencia mundial y la cuarta causa de muerte atribuible a cáncer. La

incidencia en Asia y África parece justificarse por una elevada tasa de infección por virus hepatotropos (como el virus de la hepatitis B) y otros patógenos ambientales. Se trata de uno de los tumores con peor pronóstico, con una supervivencia a los 5 años de apenas el 18 %, lo que le convierte en el segundo tumor más letal por detrás del cáncer de páncreas exocrino.

### Cáncer de vías biliares

En general se trata de tumores poco frecuentes. El carcinoma de vesícula biliar es el principal tumor diagnosticado dentro de este grupo. Presenta una mortalidad muy elevada dado que se diagnostica en formas avanzadas con frecuencia. Presenta una variabilidad geográfica importante dada su relación con la prevalencia de colestiasis. Por ello, las áreas geográficas de mayor incidencia incluyen países sudamericanos como Chile, Bolivia o Ecuador, y asiáticos como Pakistán, India o Corea.

Los tumores de vías biliares son aún menos frecuentes que los anteriores y representan menos de un 3 % de los tumores digestivos. Por razones aún desconocidas, la incidencia de colangiocarcinomas extrahepáticos está disminuyendo en el mundo, mientras que los intrahepáticos han comenzado a aumentar. Al igual que ocurre en el caso anterior, presentan una mortalidad muy alta, dado que la mayoría de diagnósticos se realizan en estadios no resecables.

El comportamiento biológico de estos tumores es muy heterogéneo, reflejo de las diversas alteraciones moleculares implicadas en su carcinogénesis. No obstante, estudios realizados durante las últimas décadas reflejan que los *trigger points* (eventos iniciadores) que desencadenan estos procesos en las fases tempranas de la tumorigénesis podrían ser comunes. Como se ha hecho referencia previamente, el epitelio del tubo digestivo se encuentra expuesto de forma continua a multitud de carcinógenos que bien se ingieren con los alimentos o son sintetizados *in situ* por los distintos microorganismos que cohabitan con nosotros. En consecuencia, en los últimos años, la propia microbiota ha comenzado a cobrar especial importancia como factor de riesgo de estas neoplasias. Una pérdida en la homeostasis entre la respuesta inmunitaria del hospedador y las distintas poblaciones bacterianas podría aumentar el daño celular al perpetuar una respuesta inmunitaria aberrante capaz de potenciar distintas vías oncogénicas.

En oncología, un tema muy poco explorado es la relación entre permeabilidad intestinal y el riesgo de desarrollar cáncer o el impacto que puede tener esta en el pronóstico de la enfermedad. Varios autores defienden que una pérdida en la función de barrera del epitelio intestinal favorecería este proceso por varias vías. Un aumento de permeabilidad facilitaría la difusión de los carcinógenos hasta las células pluripotenciales alojadas cerca de la membrana basal, aumentando la genotoxicidad. Además, la pérdida de barrera permitiría una mayor invasión de la mucosa por parte de los patógenos intestinales, favoreciendo una respuesta inflamatoria crónica en dicho ámbito. Algunos autores postulan que la pérdida de la barrera podría contribuir a la migración celular y las metástasis, al perderse la cohesión intercelular. Sin embargo, el papel real que desempeña en la patogénesis tumoral no está del todo claro.

## IMPLICACIÓN DE LA MICROBIOTA Y LA PERMEABILIDAD INTESTINAL EN LA CARCINOGENÉISIS

El conocimiento disponible sobre el papel que desempeñan tanto la microbiota como la permeabilidad intestinal en el desarrollo de tumores es, en general, escaso. La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha se han realizado en el ámbito preclínico sobre modelos de CCR. Se estima que hay unos 40 trillones de bacterias de unas 1000 especies distintas conviviendo con nosotros, y el colon es su principal reservorio. Por lo tanto, el estudio de la relación entre el microbioma humano y los distintos procesos fisiopatológicos resulta más rentable en este tipo de modelos. La mayor parte de las bacterias intestinales establecen una relación comensal o simbiótica con el ser humano, interviniendo en acciones fisiológicas como la digestión de alimentos o el mantenimiento de una respuesta inmunitaria adecuada. La modificación de estas comunidades puede derivar en una pérdida de la función de barrera del epitelio, alterando gravemente la homeostasis intestinal.

! Hasta la fecha, los estudios se basan en modelos preclínicos, y son necesarios estudios de mayor potencia estadística para establecer una relación sólida.

La barrera intestinal en una persona sana se encuentra definida por la permeabilidad selectiva de la membrana de los colonocitos y las uniones intercelulares, como las uniones estrechas (*tight junctions*), los desmosomas o las uniones adherentes. De esta manera, se impide el paso de compuestos nocivos y se dificulta la infección por patógenos locales. La disrupción de esta barrera se ha relacionado con varias patologías, incluyendo el cáncer de colon de manera marginal. En relación con la histología en los pólipos colónicos con mayor potencial maligno (adenomas vellosos y pólipos adenomatosos), se han detectado alteraciones precoces de la permeabilidad (mientras que las uniones intercelulares en los pólipos hiperplásicos de bajo potencial maligno no suelen presentar alteraciones relevantes).

### Modelos integrados sobre disbiosis, permeabilidad y carcinogénesis

A pesar de que aún se dispone de pocos estudios, durante la carcinogénesis, el aumento de permeabilidad intestinal parece ser consecuencia directa de una alteración en el microbioma. Por lo tanto, para poder comprender la relación entre permeabilidad parietal y el desarrollo tumoral, es primordial comprender los cambios que ocurren en la microbiota en dicho contexto. La disbiosis parece ser el principal desencadenante de la pérdida de uniones intercelulares, deteriorando la función de barrera de la pared intestinal. Esta disrupción desencadena una serie de cambios en el microambiente que facilitarían la promoción de las células tumorales. Las hipótesis sobre cómo se dan estos cambios son variadas, desde un daño directo producido por patógenos oportunistas hasta una alteración en la respuesta inmunitaria generada a dicho

nivel. Una respuesta inmunitaria sana debe ser capaz de eliminar a las bacterias patógenas pero sin desencadenar una respuesta mantenida aberrante, que a la larga aumentaría el daño celular y activaría varias vías de remodelado del microambiente celular.

! Durante la carcinogénesis digestiva, la permeabilidad aumentada de la pared parece ser consecuencia directa de una alteración en la microbiota.

Diferentes autores han descrito distintos modelos sobre cómo se produce esta disregulación del microbioma y sus consecuencias:

1. **Modelo del patógeno alfa (*alpha bug model*):** en este escenario, el desencadenante inicial sería la presencia de un patógeno que en situaciones fisiológicas se encuentra en baja proporción, como *Bacteroides fragilis*. Esta especie debe ser productora de determinadas toxinas o metabolitos que tengan la capacidad de modular la respuesta inflamatoria local. La activación del sistema inmunitario en dicho ámbito conllevaría a una remodelación de la microbiota bajo presión de la respuesta inflamatoria, diezmado a las poblaciones comensales menos resistentes. En consecuencia, varias bacterias mejor adaptadas al nuevo microambiente pro-tumoral proliferarían, lo que mantendría activa la respuesta inflamatoria y perpetuaría el proceso. De esta manera se mantiene activada una respuesta inmunitaria aberrante (que en muchas ocasiones elimina al propio patógeno  $\alpha$  por competitividad) y resulta nociva para las células sanas.
2. **Modelo del patógeno piloto-pasajero (*driver-passenger model*):** en este modelo, durante el proceso de carcinogénesis se sucederían una serie de cambios secuenciales en las poblaciones bacterianas locales, de manera que patógenos comensales, como *Enterococcus faecalis* o *Escherichia coli*, actuarían como pilotos preparando el nicho para que posteriormente otros patógenos oportunistas, como ciertas especies de *Fusobacterium* y *Streptococcus*, se asienten. La presencia de estos últimos permitiría la promoción tumoral local. Este modelo pretende explicar las distintas colonias identificadas dependiendo de lo avanzadas que se encuentren las lesiones pretumorales.
3. **Modelo del biofilm (*biofilm effect model*):** la formación de comunidades bien organizadas por parte de las bacterias favorece una mayor adhesión tanto entre ellas como con la mucosa, a la vez que aumenta su protección frente a agresiones externas. Esta organización las dota de una ventaja competitiva frente a otras colonias de bacterias con las que rivalizan por el mismo nicho ecológico. De esta manera, la organización en *biofilms* permite una mayor expansión a lo largo de las criptas colónicas. Aunque los *biofilms* no son carcinogénicos por sí mismos, se ha observado que el daño que ejercen en la mucosa tiende a ser mayor, con un aumento de la permeabilidad intestinal mucho más marcado. Asimismo, el mayor nivel de invasión por parte de las bacterias aumenta y mantiene la respuesta inmune a nivel local.

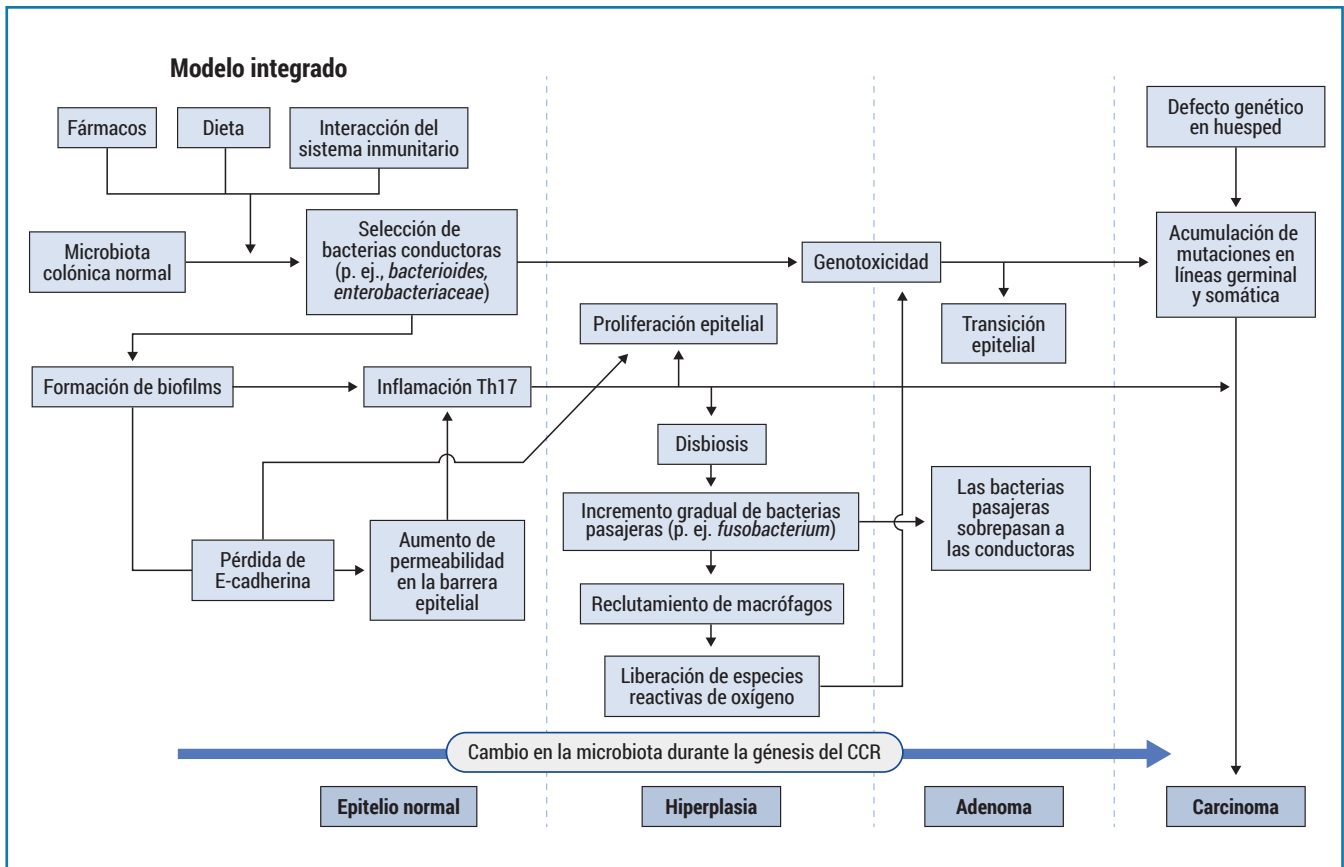
Tema 11: Tumores digestivos

Varios autores destacan que, dado el enorme impacto que pueden originar estas comunidades bacterianas, su presencia se relacionaría no solo con una mayor incidencia de neoplasias, sino con una agresividad tumoral mayor. Como ejemplo, a nivel colónico, la concentración de *biofilms* en el colon derecho supera con creces a la observada en el colon izquierdo o el recto. Con respecto al ámbito clínico, las neoplasias que asientan se relacionan con un peor pronóstico, mayor capacidad de invasión, fenotipos más indiferenciados y peor respuesta a los tratamientos oncológicos.

4. **Modelo de la adaptación de la microbiota intestinal (*microbiota adaptation effect model*):** este modelo defiende que la microbioma intestinal fluctúa en función de distintos factores exógenos y endógenos como el tipo de dieta, las pautas antibióticas administradas y la homeostasis inmunitaria del hospedador. Por lo tanto, el posible efecto carcinogénico sobre la mucosa digestiva realmente viene modulado por una relación bidireccional entre el individuo y su microbioma. De esta manera, la selección de patógenos con mayor efecto carcinogénico vendría dada por las características del hospedador, y la mayor parte de las veces es modulable.
5. **Modelo del efecto espectador inducido por el comensal (*bystander effect model*):** en este escenario, los metaboli-

tos (como especies de superóxido) producidos por ciertas bacterias estimularían a los macrófagos del hospedador a producir clastógenos, como la ciclooxigenasa-2, que aumentaría el estrés oxidativo celular al incrementar la concentración de radicales libres intracelulares, dañando irreparablemente el ácido desoxirribunucleico (ADN). A esta situación se añadiría el efecto sinérgico de algunas bacterias, como ciertas cepas de *E. faecalis*, capaces de producir clastógenos bacterianos (especies reactivas de oxígeno y nitrógeno) que agravarían el daño en el ADN. Como se puede apreciar, estos modelos no son excluyentes entre sí, y como suele ocurrir casi siempre en medicina, posiblemente la carcinogénesis inducida por la microbiota se deba a la acción conjunta de todos ellos en mayor o menor medida. La integración de estos modelos (Fig. 11-2) ha permitido asentar las bases sobre el complejo papel que desempeña la pérdida de la homeostasis intestinal en el desarrollo de los tumores digestivos. De ello se deduce no solo la importancia de la disbiosis y del aumento de la permeabilidad parietal, sino la relación necesaria entre ambos hechos durante la promoción tumoral.

La invasión del epitelio por parte de ciertas bacterias patógenas aumenta la permeabilidad intestinal de forma significativa, al reducir los niveles de proteínas de unión como la E-cadherina (una de las principales proteínas de adhesión



**Figura 11-2.** La integración de los distintos modelos sobre disbiosis y carcinogénesis señala tanto al daño derivado de una respuesta inmunitaria mantenida como a la activación de distintas vías oncogénicas por la pérdida de contacto intercelular como los principales responsables del desarrollo tumoral. Los cambios producidos mantienen un bucle que perpetúa y agrava los cambios en la homeostasis intestinal, permitiendo la promoción tumoral.

CCR: cáncer colorrectal.



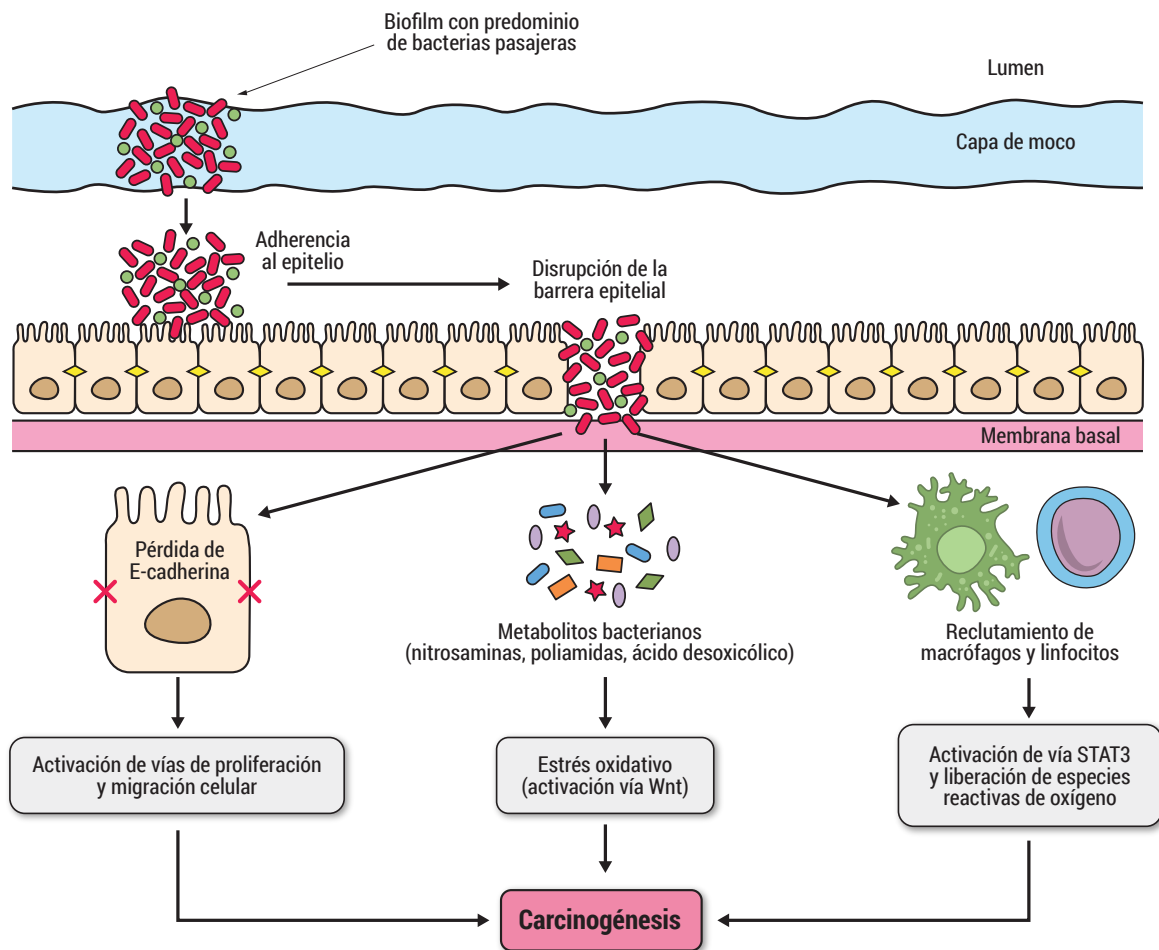
Tema 11: Tumores digestivos

intercelular) mediante la acción de ciertas metaloproteinasas bacterianas como la toxina fragilisina (secretada, entre otras bacterias, por *Bacteroides*). La interacción de la E-cadherina con proteínas de anclaje bacteriano, como FadA, no solo dificulta la adhesión intercelular, sino que activa a la vía de la  $\beta$ -catenina, que a su vez estimula varias vías de proliferación. Además, el aumento de la permeabilidad facilita la translocación de distintos patógenos desde la luz a la membrana basal. Esta agresión dispara una serie de respuestas inmunitarias medidas por distintas citocinas, como la interleucina (IL)-6, la IL-17 o la IL-23, que a su vez no solo reclutan a las células inmunitarias, sino que también activan a varios genes, como el STAT3, con efectos tanto proliferativos como antiapoptóticos (Fig. 11-3).

Muchos de estos patógenos aumentan el reclutamiento de macrófagos productores de radicales de oxígeno (que actúan como clastógenos), por lo que se incrementa el daño celular. A su vez, el aumento de linfocitos-T *helper* originado suprime a los linfocitos-T reguladores, por lo que se perpetua la respuesta inmunitaria. La activación mantenida del sistema inmunitario elimina a muchas de las bacterias comensales

como *Lactobacillus*. Como consecuencia, otras especies no nativas más dañinas colonizan el nicho, y el proceso se perpetúa.

Ciertas bacterias parecen desempeñar un papel especialmente activo en el desarrollo y promoción de estas neoplasias. *Fusobacterium nucleatum* (patógeno gram negativo anaeróbico no comensal) es capaz de generar una fuerte inmunosupresión local. Se ha descrito una relación inversa entre los niveles de este patógeno y los niveles de linfocitos-T tumorales. Además, es capaz de inhibir la actividad de las células *natural killer* (NK) mediante la unión de la proteína Fap2 bacteriana con ciertas inmunoglobulinas (como la *exclusivel* y *human T cell immunoglobulin*) y moléculas de dominio ITIM (TIGIT). Este bloqueo de la respuesta inmunitaria local favorecería el escape inmunológico por parte de las células neoplásicas y dejaría vía libre a las células tumorales para que continúen su proliferación. En estudios en modelos xenogénicos (tumores trasplantados en ratones) se ha observado que la reducción de la carga bacteria mediante el uso de antibióticos contra *F. nucleatum* se acompañaba de una reducción del tamaño tumoral por disminución de la proliferación celular.



**Figura 11-3.** Los *biofilms* se postulan como una de las agrupaciones bacterianas más importantes a la hora de iniciar los eventos tempranos del desarrollo tumoral. La expansión de estas comunidades conlleva a: 1) la pérdida de proteínas de anclaje intercelular activa a varias vías de proliferación por la pérdida de inhibición por contacto celular mantenido, 2) cambios en el metabolismo bacteriano, aumentando la liberación de clastógenos capaces de crear aductos con el ADN, 3) la respuesta inmunitaria secundaria a la infección mantenida genera un importante estrés oxidativo celular y desencadena una remodelación de la matriz extracelular, con liberación de varios factores de crecimiento.



- La pérdida de especies bacterianas comensales permite el crecimiento de patógenos oportunistas.
- Su agrupación en *biofilms* facilita la disrupción de la barrera epitelial.
- La pérdida de las uniones intercelulares activa varias vías oncogénicas.
- El aumento de permeabilidad facilita la presencia de patógenos en la membrana basal, activando la respuesta inmunitaria.
- La respuesta inmunitaria mantenida produce daño celular y reduce la diversidad bacteriana.

## Metabolismo bacteriano

Los cambios producidos en el microbioma intestinal no solo afectan a la función de barrera epitelial o a la respuesta inmunitaria. Dos metaanálisis recientes sobre la metagenómica fecal en cáncer han observado que a nivel funcional la disbiosis asociada con CCR presenta un incremento de los genes implicados en las vías del metabolismo de mucina, colina, gluconeogénesis y fermentación, mientras que reducen las implicadas en la degradación de ciertos carbohidratos. Por lo tanto, la disbiosis resultante se traduce en una alteración del metabolismo bacteriano que puede condicionar la diversidad bacteriana disminuyendo el número de colonias de especies comensales beneficiosas como *Lactobacillus* (debido a una reducción en la síntesis de ácidos omega-3).

A su vez, una mayor actividad de ciertas vías metabólicas puede aumentar la liberación al medio de compuestos carcinogénicos o procarcinogénicos, fácilmente absorbibles por el organismo al presentar una permeabilidad patológicamente aumentada. En los *biofilms* se ha detectado una producción incrementada de varios de estos compuestos en comparación con otras agrupaciones bacterianas, como las nitrosaminas, el sulfuro de hidrógeno ( $H_2S$ ) o metabolitos acetilados de poliamidas, debido a la expresión de varias acetilasas bacterianas como la espermidina/espermina N1-acetiltransferasa (SSAT). Además, los *biofilms* liberan altas cantidades de ácido desoxicólico, al inducir la desconjugación de ácidos biliares y su dehidroxilación. Este metabolito endógeno se relaciona con un gran estrés oxidativo que favorece la inestabilidad genómica y la activación constitutiva de la vía Wnt.

Muchas de estas alteraciones metabólicas favorecen un estado de inmunosupresión local que facilita el escape tumoral. Ciertas especies patógenas de *Bacteroides* y *Firmicutes* secretan ácidos grasos de cadena corta, como el n-propionato o el n-butilato, que suprimen la activación del sistema inmunitario al inducir la formación de colonias de linfocitos-T reguladores. Esta inmunosupresión se ve agravada por la acción de *Clostridium* incluidos en el clúster IV, XIVa y XVIII, al incrementar las cantidades de IL-10, una de las principales interleucinas antiinflamatorias.

## Implicación en el tratamiento oncológico

Las alteraciones en la microbiota y la permeabilidad intestinal podrían no solo influir en la patogénesis tumoral, sino que podrían modular la respuesta a determinados tratamientos oncológicos. En estudios preclínicos se han identificado

ciertos patógenos capaces de reducir la respuesta a fármacos antitumorales mediante distintos mecanismos. Como ejemplo, ciertas enzimas bacterianas expresadas por bacterias intratumorales, como la isoforma bacteriana de la AICDA (del acrónimo inglés *activation induced cytosine deaminase*) parecen contribuir a la resistencia a análogos de nucleósidos (como la gemcitabina) al acelerar su degradación. Esta enzima es expresada en gran medida por enterobacterias como *Klebsiella pneumoniae* o algunas cepas de *E. coli*. De hecho, en estudios *in vivo* realizados en modelos de CCR en ratones, se ha objetivado un aumento en la eficacia de la gemcitabina tras la erradicación de estos patógenos con antibióticos. De la misma forma, *F. nucleatum* es capaz de inducir la activación de la maquinaria implicada en la autofagia mediante la disregulación de determinados microácidos ribonucleicos solubles (microARNs) y la vía TLR4, lo que favorece la quimiorresistencia en estudios *in vivo*. A consecuencia de estos estudios se ha hipotetizado el posible beneficio de la repleción de especies comensales (mediante la toma de probióticos ricos en *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) que pudiesen competir con los patógenos. No obstante, los resultados son contradictorios.

En los últimos años, la inmunoterapia se ha incorporado a un número cada vez mayor de patologías. A diferencia de los fármacos quimioterápicos, con efecto citotóxico directo contra las propias células tumorales, los inmunoterápicos pretenden desbloquear al sistema inmunitario para que reconozca y ataque a las células cancerosas. Hasta la fecha, la mayoría de inmunoterápicos son anticuerpos dirigidos contra los receptores CTLA4, PD1 y PDL1 implicados en la sinapsis inmune. Dada la relación entre la microbiota, la permeabilidad intestinal y la respuesta inmunitaria, la llegada de los inmunoterápicos ha supuesto un nuevo dilema en el estudio de la relación bacteria-hospedador.

A diferencia de lo que ocurre con el tratamiento con anticuerpos anti-PD1/PDL-1, el uso de anti-CTLA4 supone una agresión importante para la pared intestinal, produciendo, al igual que los *biofilms*, una disrupción importante de la barrera y aumentando mucho su permeabilidad. Dada la relación entre el aumento de permeabilidad parietal, una respuesta inmunitaria anómala y la disbiosis, preocupa la influencia que puede tener el microbioma en la farmacocinética de estos fármacos. En estudios preclínicos se ha observado una disminución de la efectividad ante la disminución de poblaciones comensales como *Burkholderia*, *Bacteroides thetaiotaomicron* (para los anti-CTLA4) o *Bifidobacterium* (para los anti-PD1/PDL1) al reducir la maduración de las células dendríticas intratumorales y la respuesta TH1 mediada en el ámbito ganglionar. En un futuro, es probable que se describa una implicación aún mayor en la efectividad y la toxicidad inducida por los inmunoterápicos en el tratamiento de distintos tumores, no solo los digestivos.

## REVISIÓN POR TUMORES

Los modelos previamente descritos difícilmente son aplicables a todos los tumores digestivos. Dadas las diferencias histológicas y moleculares, así como los diferentes grados de exposición a los carcinógenos y a la microbiota, es esperable que la influencia de estos factores en cada órgano sea distinta. En determinados tumores, como el cáncer gástrico,

## Tema 11: Tumores digestivos

desde hace décadas se ha establecido una relación clara entre el efecto de los patógenos digestivos y el desarrollo tumoral (a pesar de que los mecanismos que lo producían no eran bien comprendidos). En otros órganos densamente poblados por bacterias, como el colon, recientemente ha aumentado el interés sobre la importancia de la disregulación de estos mecanismos. Sin embargo, en los tumores en los que la presencia de patógenos es minoritaria, como el hepatocarcinoma, aún no se disponen de estudios relevantes sobre su relación. Para intentar determinar la implicación real de estos factores en la carcinogénesis de cada uno de estos tumores se requieren estudios en modelos específicos de cada órgano.



Los modelos actuales no pueden extrapolarse de forma homogénea a todos los tumores digestivos dadas las características propias de cada órgano.

### Cáncer de estómago

El cáncer gástrico es uno de los tumores que presenta una relación más estrecha con la disbiosis y el aumento de permeabilidad. Aunque se ha descrito la implicación de distintos patógenos, como *Leptotrichia*, el patógeno por antonomasia implicado en su carcinogénesis es *Helicobacter pylori*. Este bacilo gram negativo es un colonizador prácticamente exclusivo del epitelio gástrico en condiciones fisiológicas, al presentar uniones adherentes altamente citoespecíficas (formando estructuras ricas en actina denominadas *pedestales* en el polo apical de la célula). Como resultado de su actividad metabólica, estas bacterias liberan un sinnúmero de enzimas al medio que modulan las condiciones locales con el fin de conseguir un ambiente más propicio para su desarrollo:

- La producción de **ureasa** libera grandes cantidades de amonio al medio. Al combinarse con los iones cloruro generados por los polimorfonucleares aumenta la formación de compuestos como la monocloramina, con propiedades genotóxicas.
- Las **fosfolipasas** aumentan la permeabilidad de la barrera epitelial al modificar la tensión superficial y la hidrofobicidad de dicha barrera epitelial. Además, ciertas cepas productoras de citoxina A vacuolante (VacA) incrementan la permeabilidad a la urea, al actuar como un transportador pasivo de esta.
- Estas bacterias se encuentran entre las principales productoras de catalasas. Estas enzimas favorecen la concentración de neutrófilos, los cuales liberan gran cantidad de especies reactivas al medio. La activación del sistema inmunitario aumenta la disrupción celular (especialmente adyacente a las uniones epiteliales estrechas) favoreciendo la presentación de antígenos a la lámina propia, y perpetuando así la estimulación inmunológica.
- Ciertas proteínas de membrana codificadas en las PAI (islas de patogenicidad Cag) son capaces de abrir canales en las membranas celulares, favoreciendo la intoxicación de la célula por otros metabolitos.
- Se ha descrito que la presencia de este patógeno puede alterar la respuesta inmunitaria al inducir cambios en el patrón de metilación de genes reguladores de la inflamación (aunque no se conoce exactamente el proceso).

En consecuencia se genera un escenario propicio para la aparición de lesiones pretumorales que pueden culminar con el desarrollo de un tumor gástrico. Este proceso es secuencial, y evoluciona desde lesiones agudas benignas, como la gastritis, a formas con mayor potencial maligno como la metaplasia. Ciertos patrones de metaplasia, como la SPEM (del inglés *spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia*), aparecen mediante una transdiferenciación de las células principales secretoras de zimógeno en células con un perfil secretor mucoso debido a la alta expresión de TFF2 (*trefoil factor family 2*) como consecuencia de la atrofia de la mucosa oxíntica. Estas alteraciones parecen representar un mecanismo de reparación fisiológica en respuesta a la agresión de la mucosa. Sin embargo, estas lesiones se convierten en nichos fácilmente colonizables por *H. pylori*, lo que a su vez debilita aún más la mucosa y la hace aún más sensible a la acción del ácido clorhídrico (cuya secreción se encuentra aumentada en las infecciones crónicas por aumento de las cantidades de gastrina y disminución de la somatostatina). En la tentativa de intentar reparar las lesiones producidas, se incrementan los niveles de varias interleucinas (IL), a la vez que se promocionan ciertas vías oncogénicas como la del factor de crecimiento epidérmico (EGF).



A diferencia de los modelos intestinales, en el ámbito gástrico, *H. pylori* es el principal inductor de un aumento en la permeabilidad parietal. Los propios mecanismos encargados de regenerar el epitelio pueden aumentar el riesgo de carcinogénesis.

Se estima que la infección por *H. pylori* podría ser responsable de hasta el 89 % de los tumores gástricos (sin incluir la unión gastroesofágica), aumentando el riesgo más de 6 veces, especialmente si la infección tiene lugar durante la niñez, dado que el proceso parece requerir varias décadas. La relación entre este tumor y *H. pylori* es tan estrecha que en regiones con una elevada incidencia de cáncer gástrico se ha implementado el cribado rutinario y su erradicación (aunque se requieren más estudios para valorar el impacto real de esta medida en la población no seleccionada). En estas regiones también se recomienda la erradicación de *H. pylori* en familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico, ya que en varios estudios lo relacionan con una reducción del riesgo. No obstante, en áreas de baja incidencia aún no se ha estandarizado esta medida.

A pesar de todo, únicamente una minoría de los infectados terminan desarrollando un cáncer gástrico. Probablemente este hecho sea necesario pero no suficiente para que tengan lugar todos los acontecimientos necesarios para la aparición de la neoplasia. Es muy posible que entren en juego otros factores como la susceptibilidad genética, la variabilidad interindividual en la respuesta inmunitaria (como los polimorfismos de los genes que codifican la IL-1 $\beta$ , el receptor antagonista de IL-1, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) o la IL-10, o la acción de factores ambientales. Se ha descrito que los factores de virulencia que presentan ciertas cepas de *H. pylori*, especialmente el A, asociado a la citotoxina (CagA) y la citotoxina A vacuolante, se asocian a una mayor agresión endotelial y posiblemente su impacto durante la carcinogénesis sea mayor.



## Tema 11: Tumores digestivos

La relación entre el aumento en la permeabilidad de la pared producida por este patógeno y el riesgo de desarrollar cáncer es un campo mucho menos estudiado. Hasta la fecha, varios estudios ecológicos y de cohortes han demostrado la relación entre el consumo de ciertos alimentos y este tumor; sin embargo no se ha establecido claramente si la permeabilidad parietal es crucial en este proceso. Se ha observado que una dieta rica en sal (especialmente si es en grandes cantidades, como las dietas ricas en alimentos conservados en salazón) podría aumentar el riesgo de cáncer gástrico, pero por presentar un efecto sinérgico con *H. pylori* al generar un medio más propicio para su crecimiento. Sí que es cierto que una permeabilidad aumentada a los compuestos nitrosos (generados tras el consumo de nitratos, componentes naturales de ciertos vegetales y tubérculos, así como presentes en los aditivos de algunos quesos y carnes curadas) favorecería la producción de nitritos. En presencia de un pH ácido, la absorción de estos compuestos parece activar varias vías oncogénicas. No obstante, esta teoría necesita ser comprobada.

### Cáncer colorrectal

Como se ha hecho referencia previamente, la mayoría de los modelos descritos sobre disbiosis, aumento de permeabilidad y carcinogénesis se han realizado sobre el CCR. Junto al cáncer gástrico y los linfomas MALT (linfoma de células B de la zona marginal extraganglionar del tejido linfoide asociado a mucosas), el CCR representa uno de los tumores más íntimamente relacionados con la pérdida de la homeostasis bacteria-huésped por el enorme número de bacterias que habitan en él.

La pérdida de diversidad de especies bacterianas detectada en los estudios realizados en muestras de heces es un hallazgo común en los pacientes diagnosticados de CCR, incluso en lesiones premalignas. Característicamente se describe una depleción de gram positivos y *Clostridium spp* fermentadores de fibra acompañada de un incremento de bacterias gram negativas, *Fusobacterium spp.* y *Porphyromonas spp.* Es importante destacar que esta composición patológica de la microbiota presenta un perfil filogenético muy similar al identificado en pacientes tratados con antibioterapia de amplio espectro de forma repetida durante largos periodos de tiempo, donde la eliminación de especies comensales como *Bifidobacterium* o *Lactobacillus* favorece el crecimiento de bacterias oportunistas más perjudiciales. Algunas series han descrito un mayor número de adenomas en pacientes tratados de forma repetida con antibióticos durante la juventud.

Hay ciertos patógenos que en la carcinogénesis de CCR parecen desempeñar un papel destacado. La detección de *F. nucleatum* en las muestras fecales se ha relacionado con supervivencias más cortas, fenotipos hipermetilados o inestabilidad de microsátélites. Es detectado con frecuencia en tumores con una recurrencia local precoz, e incluso se han identificado en piezas quirúrgicas de metasectomías. Cabe destacar que con mucha mayor frecuencia es detectado en tumores de colon proximal, donde suele organizarse en *biofilms*. La invasión de la pared por este patógeno suele producir una fuerte inmunosupresión local, lo que permite un crecimiento tumoral mucho más acelerado. Las dietas ricas en fibra suelen dificultar su crecimiento al aumentar el tránsito y promover una

correcta vigilancia inmunológica, manteniendo una mayor diversidad microbiológica intestinal.



*F. nucleatum* es un patógeno intestinal que se relaciona con tumores de colon con comportamientos más agresivos y fenotipos moleculares hipermetilados o inestabilidad de microsátélites.

A pesar de que *E. coli* es una bacteria comensal de la microbiota intestinal, que se encuentra entre los gram negativos más numerosos, distintos estudios han demostrado una relación directa entre las cepas con capacidad adherente y el cáncer colorrectal. *E. coli* se encuentra dividido en 4 grupos filogénicos (A, B1, B2, D) atendiendo a la adquisición de su factor de virulencia. Los incluidos en los grupos A y B1 generalmente no resultan perjudiciales, mientras que los B2 y D se han relacionado con varias patologías (como las cepas del filogrupo B2 y la enfermedad de Crohn, la cual incrementa de por sí el riesgo de CCR). La colonización por cepas enteroinvasivas suele desencadenar una importante agresión sobre la barrera intestinal, aumentando drásticamente su permeabilidad. Estas cepas son capaces de sintetizar distintos factores de virulencia, incluyendo diversas toxinas llamadas *ciclodulinas*, como la CDT (*cytotoxic distending toxins*), CNF (*cytotoxic necrotizing factor*), CIF (*cycle inhibiting factor*) o la colibactina (con capacidad alquilante). Todas ellas presentan propiedad genotóxica capaces de modular la progresión del ciclo celular, la proliferación, diferenciación y apoptosis. En particular, la colibactina (un péptido híbrido policétido-no ribosómico codificado por la isla genómica PKS) posee propiedades alquilantes que forman aductos en la doble cadena de ADN y conllevan a la inestabilidad cromosómica. Estudios recientes han observado un incremento de las colonias de *E. coli* B2 productor de ciclodulina en las biopsias tumorales, sugiriendo un posible papel en la carcinogénesis. Por el momento, la más relacionada con cáncer es *E. Coli* hemolítico de tipo 1, el cual activa la expresión del transportador de glucosa GLUT1, reduciendo la expresión del supresor de tumores Bcl2-like protein 11 (BIM) al activar el factor inducible por hipoxia  $\alpha$  (HIF- $\alpha$ ).

El papel de *H. pylori* en el CCR es controvertido. Como se ha descrito previamente, la presencia de este patógeno se puede acompañar de una elevación en los niveles de gastrina, la cual se comporta como un factor trófico para los colonocitos (se han identificado receptores específicos en su membrana). Al generar gran cantidad de radicales superóxido, como el óxido nítrico, e incrementar la producción y actividad de ciclooxigenasa 2 y ciertas prostaglandinas (biomarcadores de inflamación relacionados con un mayor riesgo de cáncer colorrectal) puede incrementar el daño celular.

La asociación entre la infección por *Streptococcus bovis* (especialmente por el subtipo de *Streptococcus gallolyticus*) está bien descrita desde hace décadas. Sin embargo, estudios recientes indican que, probablemente, la infección por este patógeno sea más una consecuencia del aumento de permeabilidad intestinal en relación con tumores que un factor de riesgo propiamente dicho. El aumento de permeabilidad, al igual que ocurre en el cáncer gástrico, probablemente favorezca la incorporación de compuestos carcinogénicos presen-

## Tema 11: Tumores digestivos

tes en la dieta. Aunque los datos no son del todo consistentes, el consumo de carne roja y de carne procesada parece incrementar el riesgo de CCR (especialmente de colon izquierdo). La presencia de hidrocarburos poliaromáticos y otros carcinógenos derivados de la carbonización de la carne presentan un potencial carcinogénico importante. La pérdida de función de la barrea intestinal expone a las células localizadas en los estratos más profundos (células pluripotenciales) a una mayor concentración de estos compuestos, aumentando la probabilidad de transformación maligna.

### Otros tumores digestivos

#### Cáncer de páncreas

A diferencia de los tumores revisados previamente, el papel de la disbiosis apenas se ha estudiado en este tumor, incluso en el terreno preclínico. Es lógico pensar que la influencia de ambos factores es mucho más reducida que en el cáncer gástrico o el CCR al no presentar una exposición tan directa y continuada a los patógenos intestinales o los carcinógenos. Algunos estudios (con pocos pacientes) sugieren que podría haber una relación con la infección crónica por *H. pylori*, al acidificar el pH del duodeno de forma mantenida. En respuesta, la producción de bicarbonato por parte del páncreas exocrino aumentaría de forma compensatoria, lo que podría traducirse en una hiperplasia ductal. No obstante, los autores defienden que el posible efecto producido sería minoritario, además de que los estudios llevados a cabo son de baja potencia estadística.

Los estudios sobre permeabilidad intestinal y el riesgo de cáncer de páncreas con cierta relevancia clínica son prácticamente inexistentes. En parte, esto se debe a que los estudios realizados sobre la implicación de la dieta en este tumor son inconclusos. Parece que la dieta occidental (rica en grasas saturadas y/o carne, especialmente procesadas o ahumadas) podría aumentar el riesgo, aunque los estudios son inconsistentes.

#### Cáncer de esófago

De forma similar a como ocurre en el CCR, en el esófago parece que los principales inductores de una alteración en la permeabilidad son los *biofilms*. Se ha detectado que determinadas bacterias con tropismo por el epitelio esofágico, como los *Campylobacter*, forman estas comunidades para facilitar su expansión. Ciertas especies, como el *Campylobacter concisus*, *Campylobacter rectus* o el *Campylobacter curvus*, sintetizan la toxina *zonula occludens* (ZOT) induciendo un remodelamiento del citoesqueleto que hace perder a la célula sus uniones estrechas. Este aumento de permeabilidad incrementaría la absorción de carcinógenos como los compuestos N-nitrosos, los cuales actuarían como agentes alquilantes, generando aductos capaces de alterar la estructura del ADN.

Este fenómeno es especialmente relevante en el desarrollo del carcinoma de subtipo epidermoide.

En las zonas con altas incidencias se han detectado concentraciones elevadas de toxinas fúngicas, como al aflatoxina, en numerosos alimentos. Estas toxinas favorecen la reducción de los nitritos a compuestos nitrosos, por lo que un aumento en la permeabilidad de la membrana en regiones con dietas ricas en aflatoxinas, aumentaría el daño alquilante por los compuestos N-nitrosos. En estas mismas zonas, masticar las nueces de areca (algo muy común en Asia) libera gran cantidad de cobre. Una mayor exposición a este metal por parte de los fibroblastos de la membrana basal estimula la síntesis de colágeno y activa varias vías oncogénicas.

#### Cáncer del árbol biliar

Dentro del árbol biliar, el cáncer de vesícula parece ser que guarda una relación más estrecha con la disbiosis y el aumento de permeabilidad. En zonas endémicas, aproximadamente un 1-4 % de los pacientes con infecciones agudas por *Salmonella typhi* se convertirán en portadores crónicos asintomáticos o paucisintomáticos. Varios metaanálisis sugieren una asociación entre el estatus de portador y un riesgo aumentado de padecer este tipo de neoplasia, especialmente ante la presencia de cálculos en la vesícula, al ser un nicho favorable para su crecimiento. En estas condiciones *S. typhi* es capaz de agruparse en *biofilms* al generar distintos polisacáridos y proteínas flagelares. Se ha observado que la presencia de estos *biofilms* se relaciona con una activación mantenida de las vías MAPK y AKT, conocidas por su papel en la oncogénesis. En estos *biofilms*, la desconjugación de los ácidos biliares y determinadas toxinas bacterianas incrementa la concentración de radicales libres en el medio (comportándose como clastógenos). Se ha registrado que el tratamiento antibiótico de *S. typhi* se acompaña de una disminución en la concentración de estos compuestos en el ámbito biliar. Aunque la infección por ciertas cepas de *H. pylori* parece desempeñar un papel parecido, hasta la fecha, los estudios demuestran que su implicación en esta patología parece ser minoritaria.

Los estudios sobre su relación en el desarrollo del colangiocarcinoma son muy escasos. En algunos de ellos se ha observado que la infección crónica por ciertos patógenos podría aumentar el riesgo de padecerlos, al perpetuar la respuesta inflamatoria a nivel de la vía biliar. Sin embargo, se necesitan estudios más elaborados para confirmar estas hipótesis.



A excepción del CCR y el cáncer gástrico, en la mayoría de tumores digestivos aún se dispone de poca evidencia sobre la influencia de la disbiosis y la permeabilidad intestinal (sin apenas estudios sobre algunos tumores como el cáncer de páncreas o el hepatocarcinoma).

## ★ CONCLUSIONES

- Los tumores digestivos representan uno de los grupos con mayor incidencia y mortalidad dentro de la oncología. Dada su estrecha relación con factores ambientales, principalmente dietéticos, presentan una distribución geográfica muy heterogénea.
- Durante la carcinogénesis, el aumento de permeabilidad parietal parece ser consecuencia directa de las alteraciones en la composición de la microbiota. La sustitución de especies comensales por patógenos oportunistas capaces de organizarse en *biofilms* parece ser uno de los elementos clave en la pérdida de la función barrera.
- La disrupción de la barrera es capaz de alterar la arquitectura celular y activar varias vías oncogénicas. Al mismo tiempo, favorece la invasión de la membrana basal por los patógenos, lo que origina una respuesta inmunitaria mantenida que aumenta el estrés oxidativo (dañando a las células) e impide la recuperación de las especies comensales (favoreciendo el crecimiento de especies bacterianas nocivas).
- Los estudios realizados se han llevado a cabo en modelos de cáncer colorrectal (CCR). Dada las diferencias entre los distintos órganos que componen el aparato digestivo, los resultados no son necesariamente extrapolables. En tumores como el cáncer de páncreas, el colangiocarcinoma o el hepatocarcinoma casi no se disponen de datos.
- Se ha observado una relación más estrecha entre permeabilidad, disbiosis y carcinogénesis en el cáncer gástrico y el cáncer de colon, donde patógenos como *Helicobacter* o *Fusobacterium* parecen desempeñar un papel destacado.

## BIBLIOGRAFÍA

- colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(24):1907-11.
- Armstrong D, Dregan A, Ashworth M, White P, McGee C, de Lusignan S. The association between colorectal cancer and prior antibiotic prescriptions: case control study. *Br J Cancer.* 2020;122(6):912-7.
- Avilés-Jiménez F, Vázquez-Jiménez F, Medrano-Guzman R, Mantilla A, Torres J. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer. *Scientific Reports.* 2014;4(1):4202.
- Bekusova VV, Falchuk EL, Okorokova LS, Kruglova NM, Nozdachev AD, Markov AG. Increased paracellular permeability of tumor-adjacent areas in 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Biol Med.* 2018;15(3):251-9.
- Bonnet M, Buc E, Sauvanet P, Darcha C, Dubois D, Pereira B, et al. Colonization of the human gut by *E. coli* and colorectal cancer risk. *Clin Cancer Res.* 2014;20(4):859-67.
- Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghisassi FE, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1599-600.
- Cao Y, Wu K, Mehta R, Drew DA, Song M, Lochhead P, et al. Long-term use of antibiotics and risk of colorectal adenoma. *Gut.* 2018;67(4):672-8.
- Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Kim Y-I, Kook M-C, Park B, et al. Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment. *N Engl J Med.* 2020;382(5):427-36.
- Du L, Kim JJ, Shen J, Dai N. Crosstalk between Inflammation and ROCK/MLCK Signaling Pathways in Gastrointestinal Disorders with Intestinal Hyperpermeability. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:7374197.
- El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature.* 2000;404(6776):398-402.
- Eun CS, Kim BK, Han DS, Kim SY, Kim KM, Choi BY, et al. Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods. *Helicobacter.* 2014;19(6):407-16.
- Farhana L, Banerjee HN, Verma M, Majumdar APN. Role of Microbiome in Carcinogenesis Process and Epigenetic Regulation of Colorectal Cancer. *Methods Mol Biol.* 2018;1856:35-55.
- Ferreira RM, Machado JC, Figueiredo C. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* vacA and cagA genotypes in gastric carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(6):1003-15.
- Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, Jonas OH, Shental N, Nejman D, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science.* 2017;357(6356):1156-60.
- Grivennikov SI, Wang K, Mucida D, Stewart CA, Schnabl B, Jauch D, et al. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature.* 2012;491(7423):254-8.
- Hansson LE, Nyrén O, Hsing AW, Bergström R, Josefsson S, Chow WH, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med.* 1996;335(4):242-9.
- Jakszyn P, Bingham S, Pera G, Agudo A, Luben R, Welch A, et al. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. *Carcinogenesis.* 2006;27(7):1497-501.
- Jin Y, Tang S, Li W, Ng SC, Chan MWY, Sung JY, et al. Hemolytic *E. coli* Promotes Colonic Tumorigenesis in Females. *Cancer Res.* 2016;76(10):2891-900.
- Li S, Konstantinov SR, Smits R, Peppelenbosch MP. Bacterial Biofilms in Colorectal Cancer Initiation and Progression. *Trends Mol Med.* 2017;23(1):18-30.
- Liu I-L, Tsai C-H, Hsu C-H, Hu J-M, Chen Y-C, Tian Y-F, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of colorectal cancer: a nationwide population-based cohort study. *QJM.* 1 de octubre de 2019;112(10):787-92.
- Mehta RS, Nishihara R, Cao Y, Song M, Mima K, Qian ZR, et al. Association of Dietary Patterns With Risk of Colorectal Cancer Subtypes Classified by *Fusobacterium nucleatum* in Tumor Tissue. *JAMA Oncol.* 2017;3(7):921-7.
- Montalbán-Arques A, Scharl M. Intestinal microbiota and colorectal carcinoma: Implications for pathogenesis, diagnosis, and therapy. *EBioMedicine.* 2019;48:648-55.
- Nagaraja V, Eslick GD. Systematic review with meta-analysis: the relationship between chronic *Salmonella typhi* carrier status and gall-bladder cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(8):745-50.
- Nilius M, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* enzymes. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10 Suppl 1:65-71.
- Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer.* 2015;136(2):487-90.
- Risch HA. Etiology of pancreatic cancer, with a hypothesis concerning the role of N-nitroso compounds and excess gastric acidity. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(13):948-60.
- Sánchez-Alcoholado L, Ordóñez R, Otero A, Plaza-Andrade I, Laborda-Illanes A, Medina JA, et al. Gut Microbiota-Mediated Inflammation and Gut Permeability in Patients with Obesity and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18).
- Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994 IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994;61:1-241.
- Segura-López FK, Güitrón-Cantú A, Torres J. Association between *Helicobacter* spp. infections and hepatobiliary malignancies: a review. *World J Gastroenterol.* 2015;21(5):1414-23.
- Selgrad M, Bornschein J, Kandulski A, Hille C, Weigt J, Roessner A, et al. *Helicobacter pylori* but not gastrin is associated with the development of colonic neoplasms. *Int J Cancer.* 2014;135(5):1127-31.
- Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science.* 2015;350(6264):1084-9.
- Soler AP, Miller RD, Laughlin KV, Carp NZ, Klurfeld DM, Mullin JM. Increased tight junctional permeability is associated with the development of colon cancer. *Carcinogenesis.* 1999;20(8):1425-31.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353-67.
- Triukudanathan G, Philip A, Dasanu CA, Baker WL. Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer. A cumulative meta-analysis. *JOP.* 2011;12(1):26-31.