



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Papel de los postbióticos en cáncer: una revisión
bibliográfica

Role of postbiotics in cancer: a review

Autor:

Jorge Sánchez Hernández

Directora:

Eva Latorre Duque

Departamento de Bioquímica y Biología Celular. Facultad de Ciencias
Universidad de Zaragoza
Curso 2023/2024

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	1
ABSTRACT.....	1
1. INTRODUCCIÓN	2
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	4
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
3.1. CÁNCERES DIGESTIVOS	6
3.1.1. EL BUTIRATO	7
3.1.2. SULFURO DE HIDRÓGENO	8
3.1.3. COMPUESTO K.....	8
3.1.4. ÁCIDOS BILIARES SECUNDARIOS	9
3.1.5. EQUOL.....	9
3.2. CÁNCERES RESPIRATORIOS	10
3.3. CÁNCERES GINECOLÓGICOS Y MAMARIOS	11
3.3.1. CÁNCER DE MAMA	11
3.3.2. CÁNCERES GINECOLÓGICOS.....	13
3.4. APLICACIONES TERAPÉUTICAS	15
4. CONCLUSIONES	18
5. BIBLIOGRAFÍA	20
ANEXO I: ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN.....	24
ANEXO II: TABLAS RESUMEN	28

Resumen

Esta revisión sistemática utiliza la información recogida de 62 artículos científicos para establecer la potencial correlación existente entre los postbióticos y el cáncer. Los postbióticos son metabolitos producidos por la microbiota y, podrían estar implicados en el desarrollo del cáncer, una patología en aumento cuyos mecanismos no se conocen completamente todavía. En la última década, han aumentado las investigaciones que estudian la composición del microbioma, los postbióticos que produce y sus implicación en la carcinogénesis. Esta revisión analiza y expone la evidencia científica conocida sobre la implicación de los postbióticos en el cáncer, identificando los mecanismos a través de los cuales estos metabolitos, producidos por los diferentes microbiomas del cuerpo humano, regulan la oncogénesis y la proliferación de distintos tumores. En concreto, se recopila y analiza información respectiva a cánceres digestivos, cánceres respiratorios, cánceres mamarios y cánceres ginecológicos. Por último, se expone su prometedor papel como agentes terapéuticos en terapias adyuvantes contra el cáncer y su implicación en la efectividad de las mismas.

Abstract

This systematic review uses information collected from 62 studies to assess the potential role of postbiotics in cancer. Postbiotics are metabolites produced by the microbiota and could be involved in the development of cancer, an increasing pathology whose mechanisms are not yet fully understood. In the last decade, the number of investigations targeting the microbiome's composition, the postbiotics, and their involvement in carcinogenesis has also increased. This review analyzes and presents scientific evidence in the involvement of postbiotics in cancer, identifying the mechanisms through which these metabolites, produced by the different microbiomes of the human body, regulate oncogenesis and the proliferation of tumors. Specifically, information related to digestive cancers, respiratory cancers, breast cancers and gynecological cancers is collected and analyzed. Finally, their promising role as therapeutic agents in adjuvant therapies against cancer and their involvement in their effectiveness are presented.

1. Introducción

El cáncer es una enfermedad neoplásica en la cual las células proliferan de manera descontrolada. Las células se transforman por diversos procesos tumorógenos hasta metastatizar. Además, el cáncer es sujeto de la evolución por selección natural: las mutaciones genéticas y epigenéticas se acumulan en las células cancerígenas, pudiendo dar lugar a fenotipos letales (Brown, 2023). El cáncer es una patología en aumento con una alta tasa de mortalidad. En 2022 se registraron casi 20 millones de casos nuevos en todo el mundo y 9,7 millones de muertes por esta enfermedad. Los tres cánceres más frecuentes a nivel global en 2022 fueron: el cáncer de pulmón, seguido en segundo lugar del cáncer de mama y en tercer lugar el cáncer colorrectal. Además, predicciones basadas en demografía indican que el número de nuevos casos de cáncer alcanzaría los 35 millones en 2050 (Bray, 2024).

Todavía queda mucho por estudiar para conocer las causas por las que se desarrolla esta enfermedad. Una de las áreas de investigación que ha ganado interés en la última década es establecer la correlación que existe entre la microbiota y el cáncer. La composición del microbioma, microorganismos específicos del mismo y su interacción con factores ambientales, podrían estar implicados en la carcinogénesis, la prevención del cáncer o la respuesta a los tratamientos contra esta patología (Garret, 2015).

El complejo ecosistema de microorganismos comensales, simbióticos, incluso patogénicos, que se encuentran colonizando nuestro organismo conforman una identidad separada del resto del cuerpo: la microbiota (Tiffany, 2019); (El-Sayed, 2021). Además de la herencia genética, los factores ambientales, la dieta y el estilo de vida condicionan la composición de la microbiota y su vitalidad (El-Sayed, 2021). En humanos, los microorganismos se encuentran colonizando la piel, el sistema genitourinario y, en mayor medida, el tracto gastrointestinal y la cavidad oral (Requena, 2021). El tracto gastrointestinal contiene una la mayor comunidad microbiana de nuestro organismo; la microbiota intestinal está conformada por más de 100 trillones de microorganismos. Además, el colon es el tejido más densamente colonizado del cuerpo humano (Rinninella, 2019). Cualquier desequilibrio de la microbiota intestinal (disbiosis), afecta a la salud general del huésped (Vrzáčková, 2021).

La microbiota intestinal presenta una gran variedad de microorganismos (bacterias levaduras, virus, etc.). Mayoritariamente, encontramos bacterias pertenecientes a los filos Firmicutes, Bacteroidetes y Actinobacteria. El 90% de las bacterias de la microbiota intestinal corresponden a Firmicutes y Bacteroidetes. El filo Firmicutes contiene bacterias de los géneros *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, y *Ruminococcus*. *Clostridium* representa el 95% de este filo. En el filo Bacteroidetes los géneros predominantes son *Prevotella* y *Bacteroides*. El filo Actinobacteria es menos abundante y su género más abundante es *Bifidobacterium* (Rinninella, 2019).

La microbiota intestinal participa en la respuesta inmunitaria, en el metabolismo y mantiene la integridad del epitelio intestinal. Una disbiosis de la microbiota intestinal se asocia, no solo con enfermedades intestinales, sino también con otras patologías como el cáncer (Rinninella, 2019). La microbiota intestinal codifica 3 millones de genes produciendo miles de metabolitos, mientras que el genoma humano solo posee 23000 de genes (Rinninella, 2019). La medicina tradicional tiene limitaciones para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la microbiota. Debido al papel crucial de la microbiota intestinal y su homeostasis en la salud

humana y en el desarrollo de enfermedades, han surgido nuevas líneas de investigación que proponen a los prebióticos, los probióticos y los postbióticos como agentes moduladores de la microbiota y que podrían ser clave para el diagnóstico, desarrollo, seguimiento y tratamiento de enfermedades como el cáncer (Jing, 2023). El estudio de la microbiota y sus interacciones con el huésped mediante los prebióticos, los probióticos y los postbióticos abre una línea de investigación emergente para el tratamiento efectivo de enfermedades (Jastrzab, 2021).

Los prebióticos son sustancias no digeribles, normalmente fibras dietéticas, que favorecen el crecimiento de las bacterias beneficiosas de la microbiota. Los prebióticos se podrían considerar el “alimento” del microbioma del huésped, el cual modifican, estimulando el crecimiento selectivo de ciertas bacterias. Por otro lado, los probióticos son microorganismos vivos beneficiosos que, consumidos en las cantidades adecuadas, proporcionan beneficios para la salud (Jing, 2023). Los probióticos, que incluyen bacterias del género *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, afectan directamente al microbioma intestinal gracias al transporte selectivo de estos microorganismos beneficiosos al tracto gastrointestinal. A pesar de que existen meta-análisis que confirman la efectividad clínica de los probióticos en algunas enfermedades, como la infección gastrointestinal aguda, su efectividad y seguridad en pacientes de alto riesgo y/o inmunodeprimidos se ha puesto en duda en los últimos años. Por ello, el foco de las nuevas investigaciones ha pasado a los postbióticos (Żółkiewicz, 2020). Los postbióticos son los metabolitos producidos por la microbiota y representan el campo más novedoso y prometedor de los tres. (Jing, 2023).

Los postbióticos, según la ISAPP (*International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics*), fueron definidos como “una preparación de microorganismos inanimados y/o sus componentes, que confieren un beneficio para la salud del huésped” (Vinderola, 2023). Actualmente, los postbióticos se consideran factores solubles secretados por bacterias o liberados después de su lisis y pueden ser: enzimas, péptidos, ácidos teicoicos, muropeptidos derivados de peptidoglicanos, polisacáridos, proteínas de la superficie bacteriana, ácidos orgánicos, etc. (Gurunathan, 2024). Los postbióticos no son producidos únicamente por los microorganismos presentes en nuestro microbioma, sino que también encontramos especies productoras de postbióticos en alimentos naturales fermentados, como el yogur y la kombucha. Los géneros bacterianos productores de postbióticos comprenden, entre otras, especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. (Gurunathan, 2024).

En definitiva, los postbióticos son metabolitos producidos y/o secretados por la actividad metabólica de los microorganismos de nuestra microbiota, que podrían jugar un papel importante en el desarrollo de enfermedades como el cáncer. Los postbióticos, además de modificar indirectamente la composición y el metabolismo de la microbiota, modifican de manera directa vías de transducción de señal de nuestro organismo relacionadas con la inflamación, la proliferación celular, la apoptosis, etc. (Vrzáčková, 2021). Esto explicaría las propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias, antioxidantes e, incluso, anticarcinógenas que presentan algunos postbióticos. Como la inflamación está estrechamente relacionada con la carcinogénesis, cualquier metabolito que inhiba la inflamación o con propiedades inmunomoduladoras podrá afectar al entorno tumoral (Żółkiewicz, 2020). Del mismo modo, cualquier sustancia que inhiba la proliferación celular o favorezca la apoptosis del tejido tumoral, tendrá un potencial anticarcinógeno y podría ser clave para el desarrollo de la enfermedad.

Como se expone en esta revisión, los postbióticos han demostrado tener, entre otras propiedades beneficiosas, un potencial papel inmunomodulador, anticarcinógeno, antiinflamatorio, antioxidante. Aunque son necesarios más ensayos clínicos en humanos que confirmen sus propiedades y técnicas efectivas para su administración, los metabolitos postbióticos podrían mediar procesos biológicos beneficiosos para el huésped, directa o indirectamente (Gurunathan, 2024).

El principal grupo de postbióticos conocido son los SCFAs o ácidos grasos de cadena corta, productos principalmente por Firmicutes y Bacteroidetes. Estos dos filos bacterianos fermentan prebióticos de inulina y fructooligosacáridos, dando lugar a acetato, propionato y butirato, las principales moléculas de SCFAs (Gurunathan, 2024). Encontramos también otros grandes grupos de postbióticos, como los producidos por el secretoma de bacterias fermentadoras de ácido láctico (LAB) y los postbióticos correspondiente a los exopolisacáridos de algunas bacterias. De todos los postbióticos, los SCFAs y los exopolisacáridos son los que mayor potencial anticarcinógeno poseen: regulan la respuesta inmunitaria, inhiben la mutagénesis y las vías carcinogénicas, activan vías proapoptóticas y promueven la autofagia (Gurunathan, 2024).

En definitiva, el objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar y exponer la evidencia científica sobre la correlación entre los postbióticos y el cáncer. En primer lugar, se identifican los mecanismos a través de los cuales los postbióticos, producidos por los diferentes microbiomas de nuestro organismo, regulan la oncogénesis, la proliferación de los tumores y la respuesta a los diferentes tratamientos. Por último, se expone el potencial uso de los postbióticos como agentes terapéutico.

2. Material y métodos

La estrategia de búsqueda se diseñó siguiendo las indicaciones de la declaración PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*). La búsqueda fue realizada en febrero de 2024, utilizando las bases de datos *PubMed* y *Web of Science* (WoS).

Con el fin de obtener la información requerida para nuestra revisión bibliográfica, realizamos las búsquedas pertinentes utilizando los siguientes descriptores: “*Postbiotics AND cancer*”, “*bacterial metabolites AND cancer*” y “*onco* AND postbiotics*”. Tras la búsqueda, obtenemos 735 resultados, de los cuales 325 corresponden a la base de datos *PubMed* y 410 corresponden a *Web of Science*. Tras la eliminación de los duplicados, que aparecen en ambas bases de datos, las entradas se reducen a un total de 701. Debido al alto número de registros recuperados, realizamos un primer cribado filtrando aquellos artículos que contengan las palabras clave en su título o *abstract*, utilizando las herramientas de búsqueda avanzada de ambas bases de datos. De esta manera, las publicaciones que serán sometidas a evaluación según los criterios de inclusión y exclusión se redujeron a 448 estudios.

Se trabajó con dos herramientas informáticas para agilizar y aumentar la productividad del proceso de selección. *Microsoft Excel* fue de gran utilidad para la eliminación de duplicados y el gestor de citas *Mendeley* me facilitó la lectura del contenido de los artículos y su clasificación. Para la selección de los estudios, los criterios de exclusión/inclusión que se

aplicaron fueron los siguientes:

- El texto en su totalidad debía estar disponible, ya fuese porque se encontrase libre de forma *online* o se pudiera acceder con alguna membresía contratada por la Universidad de Zaragoza.
- Se excluyeron todos aquellos registros correspondientes a revisiones bibliográficas.
- Solo se incluyó la literatura publicada en los últimos 20 años, es decir, en el periodo 2004-2024.
- Por último, solo se tuvieron en cuenta los estudios, *in vivo* o *in vitro*, realizados en humanos.

Para garantizar que los registros cumplieran con los criterios mencionados, además de la utilización de las herramientas de filtrado proporcionadas por las propias bases de datos, se realizó una examinación manual de todos los registros para comprobar el cumplimiento de los criterios establecidos.

3. Resultados y discusión

La revisión sistemática realizada incluye 62 estudios (Anexo I). Como se observa en la Figura 1, tras el exhaustivo proceso de búsqueda y selección de información, el número de registros que se incluyen en la revisión se redujo de manera considerable a 62 estudios.

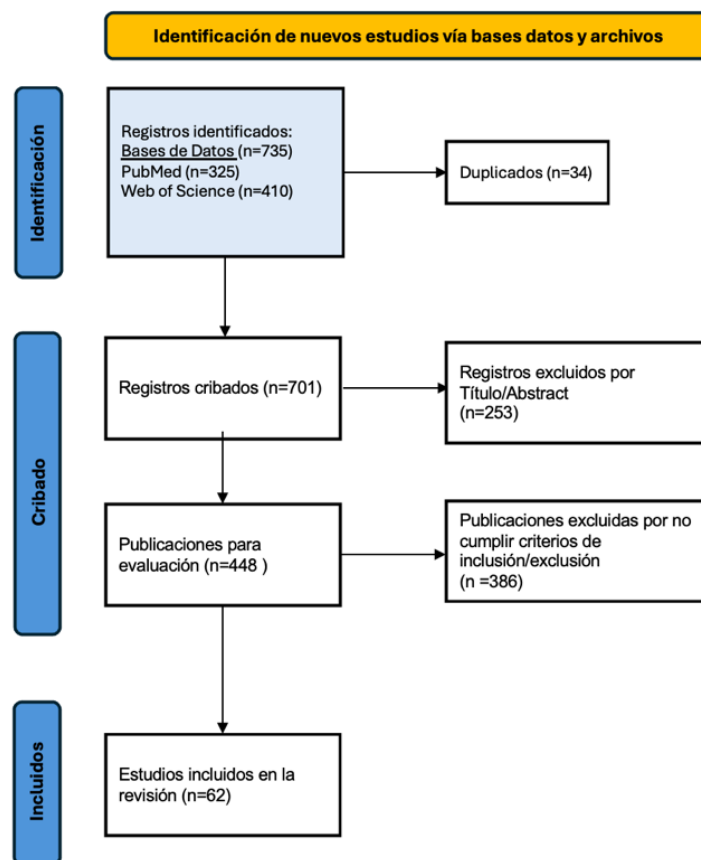


Figura 1. Diagrama PRISMA

Para facilitar la presentación de los resultados obtenidos, los 62 estudios, tras ser analizados y estudiados, se clasificaron en cuatro categorías: cánceres digestivos, cánceres ginecológicos y mamarios, cánceres respiratorios, y aplicaciones terapéuticas, siendo la distribución de la literatura entre los cuatro grupos un 50%, 15%, 8%, y un 27%, respectivamente

A continuación, se expone y discute la implicación de los postbióticos con cada una de estas categorías.

3.1. Cánceres digestivos

De todos los cánceres del tracto digestivo, el adenocarcinoma colorrectal o cáncer colorrectal (CRC) es la patología más común en el tracto gastrointestinal con una tendencia al alza (Faghfoori, 2021). Además, el pronóstico de supervivencia varía según la localización en el tejido colorrectal del CRC: cuánto más cerca se encuentre el tejido afectado del ano, mayor posibilidad de supervivencia tendrá el paciente (Xi, 2019). El CRC es el tercer tipo más común de cáncer a nivel mundial, con dos millones de diagnósticos nuevos cada año (Russo, 2023).

Numerosos estudios sugieren que la microbiota intestinal está implicada en la patogénesis de los cánceres digestivos, como el CRC. Por ejemplo, el artículo de Wanxin Li *et al.* (2023) sugiere que cambios en la abundancia de las familias bacterianas *Enterobacteriaceae* y *Gammaproteobacteria* podría estar relacionado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico. Además, la bacteria *Helicobacter pylori*, que coloniza el epitelio gástrico, es la responsable del 75% de los cánceres gástricos a nivel global (Chattopadhyay, 2023) y la cepa *Fusobacterium nucleatum* presenta niveles alterados en pacientes con CRC (Kharrat, 2019). Se ha demostrado que la microbiota interacciona con las células epiteliales del intestino para mantener su estado fisiológico (Madunić, 2023), modulando la actividad del sistema inmunitario del huésped (Jacobsen, 2013). Los postbióticos parecen favorecer la preservación de la mucina del epitelio intestinal, reduciendo su degradación, contribuyendo así a la función de barrera del intestino (Pothuraju, 2021).

Los postbióticos liberados por especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* tienen un potencial poder anticarcinógeno. Estos postbióticos pueden actuar como enzimas antioxidantes, quelan metales y neutralizan moléculas carcinógenas. Además, pueden regular el ciclo celular en las células tumorales, inhibiendo su proliferación y haciéndolas susceptibles a la apoptosis (Faghfoori, 2021). Especies bacterianas como *Lactobacillus acidophilus* podrían ayudar a inhibir la tumorigénesis (Cho, 2014).

El estudio de Elham *et al.* (2022) propone a la bacteria fermentadora de ácido láctico *L. casei* como una productora de postbióticos que podrían ser utilizados para frenar el desarrollo del CRC. *In vitro*, tres cepas de esta bacteria presentaron poder citotóxico e inductor de la apoptosis en células tumorales. No obstante, son necesarios estudios *in vivo* con pacientes para validar el poder anticancerígeno de esta especie bacteriana. De manera similar, los postbióticos producidos por la especie bacteriana probiótica *L. acidophilus* activan genes reguladores negativos de la vía de la proteína Wnt, como SFRP1 y SFRP2, inhibiendo la proliferación del cáncer de colon (Erfanian, 2023). El tratamiento de células de cáncer de colon con extractos de *L. acidophilus* aumenta la expresión de genes relacionados con la apoptosis

como el gen SMAC, y reduce la expresión de survivina, un inhibidor de la apoptosis (Isazadeh, 2020). Los postbióticos Pobt-La1 y La2, extraídos de *L. acidophilus* manifestaron la capacidad de disminuir la proliferación de célula de cáncer de colon, mediante la activación de caspasas (Kim, 2022). *L. acidophilus* interactúa directamente con las células tumorales del cáncer de colon, liberando postbióticos que inhiben el desarrollo del tumor. También, los polisacáridos externos de *L. acidophilus* activan caspasas implicadas en la respuesta apoptótica como Cas9 y Cas3 (Isazadeh, 2020). En definitiva, *L. acidophilus* produce metabolitos que modulan la apoptosis en células tumorales, y que deberían ser estudiados en mayor profundidad para su caracterización y su posible utilización para el tratamiento del cáncer de colon.

Las cepas *Lactiplantibacillus plantarum* 0991 y *Levilactobacillus brevis* 0983, ambas bacterias fermentadoras de ácido láctico, también muestran propiedades anti-cancerígenas. Las dos inducen estrés oxidativo en células de CRC al aumentar la producción de peróxido de hidrógeno y otras especies reactivas de oxígeno (Nowak, 2022). El estudio de Nowak *et al.* (2022) concluyó que las propiedades anticancerígenas son específicas de cepas bacterianas y no de especies o géneros bacterianos concretos.

Utilizando las líneas celulares de cáncer colorrectal CaCo2 y HT-29, comúnmente utilizadas en este tipo de ensayos *in vitro*, se concluyó que bacterias del género *Bifidobacterium* como *B. adolescentis*, *B. bifidum*, y *B. animalis* inhibían el desarrollo de tumores gracias a la regulación del ciclo celular y la inducción de la apoptosis, debido a la modulación de la vía NF-kB, como describe el estudio de Faghfoori *et al.* (2021).

La expresión de la survivina y de genes pro-inflamatorios como NF-kB e IL-8 parecen ser claves para la lucha contra el cáncer. Se ha visto cómo estas vías están comprometidas al tratar células de adenocarcinoma gástrico con *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*, una levadura ubicua que forma parte de la microbiota (Pakbin, 2023). A pesar de no tratarse de una bacteria sino de una levadura, este descubrimiento abre las puertas a un nuevo campo de aplicación biotecnológica de la ampliamente utilizada levadura, ahora como productora de postbióticos, todavía por describir.

Algunos postbióticos como el butirato, los ácidos biliares secundarios, el sulfuro de hidrógeno y el compuesto K, entre otros, han sido estudiados por su especial relevancia en el desarrollo de cánceres digestivos.

3.1.1. El butirato

La microbiota convierte la fibra ingerida en ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), postbióticos que serán utilizados por el huésped como fuente de energía (Pothuraju, 2021). Los principales SCFAs son el butirato, el propionato y el acetato. El SCFA más relevante producido por la microbiota es el butirato, que es el combustible metabólico preferido de las células epiteliales del colon y es capaz de inducir su diferenciación, así como la regulación de la expresión de la mucina, que forma una capa encima de las células intestinales y las protege del medio (Pothuraju, 2021); (Madunić, 2023). Estudios como el de Tiffany L. Weir (2013), que comparan muestras fecales de individuos sanos frente a enfermos de CRC, auguran que el butirato puede tener un poder antitumorogénico. Esto se explica porque la presencia de especies productoras de butirato era menor en individuos con carcinoma colorrectal. Además,

hay evidencias de que este postbiótico, el butirato, aumenta la eficacia de determinadas inmunoterapias contra el cáncer debido a que modula la respuesta inmune (Zhang Y, 2023)

Se han identificado cepas bacterianas productoras de butirato como *M. massiliensis* que inhiben la histona deacetilasa, un interruptor epigenético que regula la expresión de determinados genes. (Yuille, 2018). La interacción entre la Proteína Quinasa C (PKC) y el butirato puede modular la diferenciación celular en el intestino. Gracias a su papel inhibitorio de la histona deacetilasa (HDAC), el butirato puede activar la vía de señalización de AP-1, que regula la proliferación celular de las células epiteliales intestinales. Los resultados del estudio de M. Nepelska (2012), sugieren que el butirato participa en la regulación de la acción de la PKC en células de cáncer de colon. No obstante, son necesarios más estudios para conocer el mecanismo de acción del butirato sobre las células tumorales. El estudio de Nepelska sugiere que la reducción del consumo de fibra en la dieta podría estar asociado con un riesgo mayor de desarrollar cáncer colorrectal, debido a la disminución de los niveles de SCFAs en el tracto intestinal. No obstante, toda esta información contrasta con lo propuesto por S. Okomura en su artículo "*Gut bacteria identified in colorectal cancer patients promote tumourigenesis via butyrate secretion*" (2021). Además de su papel como supresor de tumores, el butirato podría promover la carcinogénesis colorrectal. La explicación para esta paradoja podría estar en la concentración del metabolito. Las dosis bajas facilitan la tumorigénesis, mientras que dosis altas la inhiben. Sin embargo, es necesario investigar más para conocer la correlación entre la concentración del butirato y el riesgo de padecer cáncer.

3.1.2. Sulfuro de Hidrógeno

El sulfuro de hidrógeno se encuentra en concentraciones ligeramente elevadas en el colon en pacientes de CRC. Este metabolito secundario, producido por las bacterias intestinales reductoras de sulfato como *Desulfovibrio piger* (Kushkevych, 2023), inhibe la proliferación de las células epiteliales del colon. Además de reducir la proliferación celular a través de la vía AMPK, induce autofagia que podría proteger contra el desarrollo de tumores. Aunque los efectos del sulfuro de hidrógeno en la fisiología de los colonocitos (sanos o enfermos) no es clara, este postbiótico reduce su proliferación celular tanto en individuos sanos como en pacientes de CRC (Wu, 2012).

3.1.3. Compuesto K

Dos estudios propusieron que el compuesto K (CK), un metabolito intestinal bacteriano de la ginseng protopanaxadiol saponina, tenía poder anticarcinógeno en determinados cánceres. Especies de la microbiota intestinal como *Bifidobacterium*, son capaces de producir este metabolito (Zhao L., 2023). Zhiyu Zhang *et al.* (2013), demostró que células tumorales de CRC eran altamente sensibles a este ginsenósido y su crecimiento se veía frenado por el mismo. En esto se ve implicada la vía ATM/p53-p21. El gen p53, un supresor tumoral, está implicado en el arresto del ciclo celular en la fase G1. Tanto p53 y p21 son *dianas* del compuesto K, por tanto, en presencia de CK, el ciclo celular se frena en la fase G1 y se induce la apoptosis de células tumorales. El papel del compuesto K como inductor de la apoptosis fue refrendado también por Zhi-Zhong Zheng *et al.* (2014), en este caso en células de hepatocarcinoma. Las proteínas Fas, reguladoras clave en la vía de transducción de señal de la apoptosis, y

determinadas caspasas mitocondriales, como la caspasa 3 y la caspasa 9, son activadas, provocan daño en el DNA e inducen la apoptosis. Errores en la regulación de la apoptosis puede radicar en el desarrollo de cáncer. Por eso, compuestos como el CK son de especial importancia para la inducción de la apoptosis en células, en las que este mecanismo funcione correctamente

3.1.4. Ácidos Biliares Secundarios

A diferencia de los SCFAs, los ácidos biliares secundarios (BAs), como el ácido deoxicólico (DCA) y el ácido litocólico (LCA), pueden promover la carcinogénesis (Gumpenberger, 2021). Se producen en el colon a partir de la biotransformación de ácidos biliares primarios que no son reabsorbidos, principalmente por el filo *Firmicutes* (Zeng H., 2019). Los ácidos biliares secundarios son metabolitos que se encuentran fisiológicamente en el intestino, interviniendo en la digestión y absorción de los lípidos, entre otros procesos. No obstante, unos niveles excesivamente altos de LCA y DCA, asociados con dietas ricas en grasas, pueden inducir inflamación y aumentar el riesgo de desarrollar cáncer. Además, cambios en los niveles de ácidos biliares secundarios favorecen la disbiosis en la microbiota intestinal, con un aumento del filo *Firmicutes* a expensas del filo *Bacteroidetes* (Zeng H., 2019).

3.1.5. Equol

Según Polimeno *et al.* (2020) el metabolismo de la soja podría tener un papel relevante en el desarrollo de cánceres digestivos. El equol, producido por la fermentación de la isoflavona daidzeína de la soja, parece reducir el riesgo de padecer CRC. Este proceso bioquímico tiene lugar en el intestino gracias, principalmente, al género *Bacteroidetes* de nuestra microbiota (Polimeno, 2020). Es por esto por lo que una dieta rica en soja podría disminuir el riesgo de padecer cáncer, debido a las propiedades antioxidantes e anticarcinógenas del equol (Li, 2018). No obstante, la alta variación de la composición de la microbiota entre individuos y la imposibilidad de un 40% de la población para metabolizar la soja en equol, supone una limitación y la necesidad de estudios posteriores para confirmar el poder anticarcinógeno de este postbiótico (Polimeno, 2020).

Finalmente, Kaur H. *et al* (2017) propone otro tipo de postbióticos implicados en el desarrollo de cáncer: los productos de la putrefacción de nutrientes no digeridos. Algunos de estos productos liberados por las bacterias de nuestra microbiota son: amoniaco, putrescina, espermidina, espermina, cresol, cadaverina, indol y fenol. Estos productos son dañinos para el epitelio intestinal. Además, el género *Fusobacterium*, ya mencionado como factor de riesgo para la progresión de adenocarcinoma colorrectal, tiene más vías de putrefacción que otras bacterias, siendo generador de una gran cantidad de estos productos dañinos, lo que podría favorecer el desarrollo de cáncer (Kaur, 2017).

En conclusión, la microbiota intestinal y sus productos postbióticos están estrechamente relacionados con el desarrollo de cánceres del tracto digestivo, especialmente con el cáncer de colon (Anexo II. Tabla 1). Los SCFAs, productos de la fermentación de la fibra de la dieta, son los postbióticos con mayor implicación en este tipo de cáncer, siendo el butirato el más importante. Además, es necesario recalcar el papel crucial de los hábitos alimenticios en el desarrollo de este tipo de cánceres, pues modifican de manera directa la composición de la

microbiota. Dietas con un contenido equilibrado en fibra, favorecerán unos niveles adecuados de SCFAs, previniendo así al desarrollo de cáncer de colon.

3.2. Cánceres respiratorios

Los cánceres respiratorios son un importante problema de salud pública. Con una tasa de mortalidad del 88%, el cáncer de pulmón es la causa principal de mortalidad por cáncer a nivel global, con 1.8 millones de muertes cada año (Zeng W, 2022). El 85% de los tumores pulmonares se tratan de cáncer de pulmón no microcítico o *non-small cells lung carcinoma* (NSCLC). El NSCLC tiene dos subtipos histológicos principales: el adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas (Tian, 2024). El desarrollo de NSCLC está determinado no solo por factores genéticos y epigenéticos, sino que también está condicionado por el ambiente. El consumo de tabaco, el principal factor de riesgo, y la exposición a otros agentes carcinógenos favorecen el desarrollo de la enfermedad (Tian, 2024). La exposición a agentes carcinogénicos podría modificar la microbiota pulmonar, reduciendo su diversidad y favoreciendo el desarrollo del cáncer. (Zeng W, 2022). A pesar de que el nivel de bacterias comensales en los pulmones se ha solido considerar bajo, en individuos sanos en los últimos años se ha estudiado la relación entre el microbioma pulmonar y el desarrollo de los cánceres respiratorios (Vega, 2023). La microbiota pulmonar se encarga de regular el sistema inmunitario del pulmón y mantener la integridad de las mucosas y el epitelio del pulmón. Una disbiosis en el pulmón puede disminuir la defensa frente a infecciones respiratorias, así como aumentar el riesgo del desarrollo de tumores en el pulmón (Zeng W, 2022).

En pacientes con NSCLC, la microbiota pulmonar esta significativamente alterada. Los filos Firmicutes y Bacteroidetes se encuentran enriquecidos, y también los géneros *Streptococcus*, *Prevotella* y *Veilonella*. Por otro lado, la presencia de los filos Proteobacteria y Actinobacterias y también de los géneros *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Rhodococcus* y *Staphylococcus* está disminuida. De todos ellos, *Prevotella* y *Veilonella* son los más asociados con el desarrollo de NSCLC (Zeng W, 2022).

A continuación, se describen los principales descubrimientos que relacionan la microbiota pulmonar y sus respectivos postbióticos con el desarrollo de cánceres respiratorios (Anexo II. Tabla 2). No obstante, todavía no se han identificado muchos postbióticos específicos de la microbiotapulmonar que estén relacionados con el cáncer.

Utilizando la secuenciación de rDNA 16S de muestras de cáncer de pulmón, Vega *et al.* (2023) descubrieron que el microbioma local de este tipo de cánceres estaba enriquecido con bacterias productoras de metionina. El filo Proteobacteria (*E. coli*) y Firmicutes (*Ruminococcus*), fueron identificados como productores de metionina en el microambiente tumoral. La metionina es uno de los aminoácidos esenciales que los humanos no somos capaces de sintetizar *de novo*. En el microambiente del tumor, las bacterias presentaban enriquecidas las vías de producción de este aminoácido, mientras que las vías catabólicas de S-adenosilmetionina estaban reducidas. En zonas de escasa vascularización, como es el caso del tumor, las bacterias productoras de metionina podrían tener un papel crucial en el desarrollo del tumor. En el estudio, la regulación positiva de transportadores de metionina favorecía la proliferación del tumor, mientras que privar a las bacterias de este aminoácido reducía el desarrollo de las células cancerosas. Todo esto sugiere que la producción de

metionina como postbiótico en situaciones de escasez de nutrientes por parte del microbioma pulmonar podría favorecer la progresión del tumor y demuestra una influencia directa del microbioma y sus postbióticos con el desarrollo del cáncer de pulmón.

Por otro lado, algunos estudios sugieren la implicación de la microbiota intestinal en la carcinogénesis y el progreso del cáncer de pulmón, mediante la regulación del metabolismo, la inflamación y la respuesta inmunitaria (Liu, 2019); (Song, 2020). Los pacientes de cáncer de pulmón muestran una microbiota intestinal de menor densidad y diversidad que los individuos sanos. El filo Firmicutes, productor del postbiótico butirato, era menos abundante en pacientes con cáncer de pulmón, lo que significa una producción menor de SCFAs antiinflamatorios y una menor respuesta inmunitaria. Cabe destacar que los postbióticos producidos en el tracto digestivo pasan a sangre, pudiendo ejercer sus efectos en tejidos distantes. Además, el ratio Firmicutes/Bacteroidetes era también menor, indicando una disbiosis en el tracto gastrointestinal de pacientes con tumores pulmonares. (Liu, 2019). El género *Bifidobacterium*, responsable de la homeostasis de la microbiota intestinal, está ausente en todos los cánceres de pulmón (Liu, 2019), por lo que podría tener un potencial papel protector aún sin estudiar.

En definitiva, esta desregulación del eje microbiota intestinal-pulmón podría reducir la función inmunitaria favoreciendo el desarrollo de patologías respiratorias crónicas y de cáncer de pulmón. (Liu, 2019). No obstante, son necesarios estudios posteriores para identificar qué metabolitos bacterianos producidos por la microbiota intestinal se relacionan con la proliferación de tumores respiratorios.

3.3. Cánceres ginecológicos y mamarios

Encontramos distintos tipos de cáncer con alta dependencia hormonal que afectan mayoritariamente al sexo femenino, como el cáncer de mama, el cáncer de ovario y el cáncer de cuello uterino. Las pacientes que padecen este tipo de tumores sufren oncobiosis en diferentes comunidades microbianas de su organismo. La oncobiosis es el término utilizado para definir la disbiosis de la microbiota producto de una enfermedad, como es el cáncer (Sipos, 2021). A continuación, se exponen los principales hallazgos que relacionan los postbióticos con el desarrollo de cánceres ginecológicos y mamarios (Anexo II. Tabla 3 y Tabla 4).

3.3.1. Cáncer de mama

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en mujeres. (Ujlaki, 2023). Además de la herencia genética (mutaciones en BRCA1 y BRCA2) (AlMalki, 2022), otros factores como la composición y funcionalidad de la microbiota mamaria y la microbiota intestinal estar asociados con el riesgo de padecer este cáncer (Plaza-Díaz, 2019).

Los tumores mamarios tienen su propio microbioma, diferente al de la glándula mamaria sana (Chiba, 2020). La desregulación del metabolismo por parte del microbioma asociado al tejido mamario es uno de los principales factores de riesgo que contribuyen al desarrollo del cáncer de mama. En tejido tumoral mamario hay una mayor presencia de algunas especies

bacterianas como *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium phlei* y *Methylobacterium radiotolerans* (AlMalki, 2022).

Destaca el papel de *Pseudomonas* en el desarrollo de tumores mamarios. En el microambiente tumoral *Pseudomonas* se encuentra en mayor proporción que en el tejido sano. *P. aureginosa* secreta lipolisacáridos que favorecen la metástasis vía Akt. También, secreta postbióticos que reducen el impacto de la respuesta inmunitaria frente al tumor, como la piocianina. No obstante, son necesarios estudios posteriores para conocer el mecanismo exacto de actuación de los postbióticos intestinales sobre el tejido mamario (Chiba, 2020).

Por otro lado, *E. coli* se encuentra fisiológicamente en el microbioma mamario. No obstante, en el tejido tumoral mamario el número de colonias de *E. coli* es más abundante (Chiba, 2020). El secretoma de *E. coli* podría alterar el metabolismo de las células tumorales, favoreciendo su supervivencia. Las vías de producción de fructosa y pirimidina se encuentran sobreexpresadas en tumores de cáncer de mama (AlMalki, 2022). En el ambiente tumoral, donde la disponibilidad de glucosa es limitada, la fructosa es el metabolito preferido por las células tumorales. El metabolismo de la pirimidina también está aumentado por el secretoma de *E. coli*, para proporcionar precursores de nucleótidos para sintetizar nuevas células cancerígenas. Además, los niveles de triptófano eran mayores en pacientes con cáncer de mama. El triptófano inhibe la secreción de interleucina 10 (IL-10), lo que favorece la tumorigénesis. (AlMalki, 2022). No obstante, son necesarios más estudios para conocer la interacción exacta entre el microbioma mamario y el metabolismo de las células tumorales.

Postbióticos específicos producidos por *E. coli* podrían alterar de manera indirecta la oncogénesis y el metabolismo del tumor mamario. (AlMalki, 2022). La N-acetil-L-metionina liberada por *E. coli* es utilizada por el tumor para producir metionina y acetato. La metionina y sus metabolitos derivados son utilizados para la formación de glutatión, que elimina especies reactivas de oxígeno en el tumor. También, intervienen en las modificaciones epigenéticas (metilaciones) que regulan negativamente la expresión de genes supresores de tumores. Todo esto favorece el crecimiento descontrolado, permitiendo la oncogénesis. (AlMalki, 2022). De hecho, la privación de la metionina a los tumores por la metionina gamma liasa (MGL) es una estrategia terapéutica para inhibir el crecimiento de algunos tumores (Montalbano, 2023). Otros postbióticos del secretoma de *E. coli*, que intervienen en modificaciones post-traduccionales, como el ácido N-acetilneuramínico (Neu5Ac) y la manosa-1-fosfato (M1P), también podrían favorecer la oncogénesis de cáncer de mama. El Neu5Ac media la reacción de sialización de las cadenas de glicanos. La sialización tiene un rol importante en la patogénesis del cáncer, pudiendo intervenir en la señalización celular, permitiendo la proliferación de las células cancerígenas. Por otro lado, la M1P, es utilizada para formar glicoconjugados y la glicosilación de proteínas. También, las alteraciones en la glicosilación podrían influir en la señalización celular y favorecer la supervivencia de las células cancerígenas (AlMalki, 2022).

En las pacientes de cáncer de mama se han identificado oncobiosis a nivel de la microbiota intestinal (Ujlaki, 2023). Esta disbiosis intestinal podría aumentar el riesgo de padecer cáncer de mama debido a su implicación en la regulación de los niveles de estrógenos y la inflamación. Si disminuyen los microorganismos metabolizantes de estrógenos, aumentan los niveles de estrógenos circulantes (Plaza-Díaz, 2019), que aumentan la mutagénesis y el daño oxidativo del DNA (Sári, 2020a). Aunque se desconocen los mecanismos exactos de

interacción entre el microbioma intestinal y las células tumorales mamarias, se han descrito algunos postbióticos relacionados con su progresión que se describen a continuación.

El microbioma intestinal produce metabolitos del triptófano, como el ácido indol-propiónico y el indoxilsulfato, que actúan como metabolitos citostáticos al inhibir la metástasis y la proliferación de las células tumorales del cáncer de mama (Sári, 2020a); (Sári, 2020b). El ácido indol-propiónico (IPA) presenta propiedades antineoplásicas y citostáticas en cáncer de mama. Gracias a los receptores de arilos de hidrocarburos (AHRs) y a los receptores de pregnano X recetor (PXR), el IPA reduce la metástasis y la proliferación del tumor. Además, los AHRs y PXR reducen la transición epitelial-mesenquimal del tejido y aumenta la inmunidad antitumoral. Como IPA induce iNOS y reprime NRF2, aumenta el estrés oxidativo/nitrosativo en el tumor. Por todo ello, una mayor expresión de AHR y PXR se asocia con una mayor supervivencia de las pacientes (Sári, 2020b). El indoxilsulfato (IS) también presenta propiedades antineoplásicas y citostáticas en cáncer de mama y actúa mediante AHR y AXR reduciendo la proliferación del tumor. (Sári, 2020b)

Ujlaki *et al.* (2023) describe postbióticos producidos por la microbiota intestinal con propiedades antineoplásicas. Los enzimas responsables de la biosíntesis de estos postbióticos se encontraban en menor medida en pacientes de cáncer de mama. El ácido butírico, el ácido glicólico, el D-manitol, el 2,3-butanediol y el ácido trans-ferulico, presentan propiedades citostáticas, mientras que el ácido valínico, el ácido 4-hidroxibenzoico, el ácido hidrocínámico y el ácido 3-hidroxifenilacético favorecían la proliferación del tumor. El más relevante de todos ellos es el 2,3-butanediol, que inhibe la transición epitelio-mesenquimal (EMT) y tiene propiedades citostáticas (Ujlaki, 2023).

El compuesto K (CK), un postbiótico intestinal, también podría desempeñar un papel en el progreso de células de cáncer de mama, induciendo la necrosis programada de las células tumorales. CK, producto de la fermentación de los ginsenósidos en el intestino, podría inhibir la proliferación del tumor. CK inhibe la fosforilación de GSK β y lo activa, inhibiendo la expresión de β -catenina y de la ciclina D1 (Won Kwak, 2015). No obstante, el papel exacto de CK en el cáncer de mama se desconoce todavía, y sería necesaria la realización de estudios *in vivo* para llegar a más conclusiones.

3.3.2. Cánceres ginecológicos

El cáncer de ovario es la primera causa de muerte oncológica en mujeres. Encontramos dos tipos tumorales principales: el tipo I y el tipo II El tipo I son tumores de bajo grado y supone el 30% de los casos, mientras que el tipo II supone el 70% de los casos y son tumores más agresivos y con peor pronóstico. Además, infecciones vaginales (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*) son factores de riesgo para el desarrollo de estos tumores. (Sipos, 2021).

El cáncer de ovario se caracteriza por una disbiosis en el tracto genital femenino, el peritoneo, los ovarios, los intestinos y el propio tejido tumoral. Los postbióticos producidos por estas comunidades microbiomas podrían actuar sobre la vía inflamatoria e inmunitaria regulando la proliferación de los tumores ováricos (Sipos, 2021). En el tejido tumoral ovárico, aumentan en número las bacterias Gram-negativas (Fusobacteria y Proteobacteria) con un alto poder

inflamatorio, mientras que en la microbiota intestinal aumentan las colonias de bacterias Gram-positivas (Firmicutes). En los compartimentos vaginal y cervicovaginal, las bacterias del género *Lactobacillus* protegen ante infecciones: mantienen el pH, producen postbióticos antimicrobianos y contribuyen a la homeostasis y estabilidad del epitelio. Se ha observado que los microbiomas vaginales de pacientes con cáncer ovárico tienen una menor proporción de *Lactobacillus* (Sipos, 2021).

Según Sipos *et al* (2021), las infecciones vaginales y la colonización del tracto superior genital femenino favorecen la patogénesis de cáncer ovárico por la presencia de mediadores proinflamatorios (lipopolisacáridos y lipofosfolípidos) y la reducción de postbióticos antineoplásicos (metabolitos de triptófano). Los lipopolisacáridos (LPS) de la membrana de las bacterias Gram-negativas, presentes en el tejido tumoral, tienen un papel crucial en el desarrollo de la inflamación. Los LPS tienen un carácter muy inmunogénico, activando los receptores TLR4 y TLR2, que promueven la inflamación. El bloqueo de estos receptores por parte de especies bacteriana presentes fisiológicamente como *L. lactis* podría reducir la proliferación de cáncer ovárico (Sipos, 2021).

Por otro lado, encontramos los lisofosfolípidos. Los lisofosfolípidos son productos de reacciones metabólicas de la membrana bacteriana. Las bacterias Gram-negativas tienen un alto contenido en lisofosfolípidos. Se producen en situaciones de estrés por la fosfolipasa A2. Los lisofosfolípidos también afectan en el desarrollo de las células tumorales ováricas. Uno de estos postbióticos, la lisofosfatidilserina, se une a receptores de ácido lisofosfatídico (LPA) activando las quinasas Akt y MAPK, que promueven la proliferación celular (Sipos, 2021).

Los metabolitos de triptófano también son importantes postbióticos que pueden regular el desarrollo de tumores ováricos. A través de la activación de los AHRs, como ocurre en el cáncer de mama (Sári, 2020b), modulan la respuesta inmunitaria contra los tumores. El género *Lactobacillus* utiliza el triptófano como fuente de energía y produce postbióticos derivados de este aminoácido como el ácido indol-propiónico. El consumo de derivados de indol favorece el crecimiento de cepas de *Lactobacillus* y aumenta la protección contra el cáncer de ovario. Los niveles de triptófano y ácido indol-propiónico se encuentran reducidos en pacientes con cáncer ovárico. Una dieta pobre en triptófano reduce la respuesta inmunitaria y podría aumentar el riesgo de padecer este cáncer. Aunque hacen falta más estudios, se podría pensar que el triptófano y sus postbióticos derivados poseen interesantes propiedades antineoplásicas (Sipos, 2021).

El cáncer de cuello uterino es el cáncer ginecológico más común y el cuarto más común entre mujeres. El principal factor de riesgo para desarrollar este tipo de tumores es la infección con dos cepas de alto riesgo del virus del papiloma humano (HPV): HP16 y HPV18, que causan el 70% de este tipo de cáncer. Cepas vaginales del género *Lactobacillus* son responsables clave para la homeostasis del área cervical y protegen frente infecciones vaginales. *Lactobacilli* regulan la expresión de la E-cadherina, una glicoproteína de membrana que mantiene la integridad y la polaridad del epitelio, y de metaloproteinasas de la matriz (MMPs), implicadas en la remodelación del tejido cervical. En células tumorales tratadas con *Lactobacillus* los niveles de E-cadherina aumentan y los de MMP bajan. No obstante, son necesarios estudios posteriores para identificar qué postbióticos de *Lactobacilli* median este proceso (Pawar, 2022).

Además, la reducción de las comunidades bacterianas de *Lactobacilli* aumenta el riesgo de padecer infecciones como *Neisseria gonorrhoea* y *Chlamydia trachomatis*. La persistencia de estas infecciones podría aumentar la producción de metabolitos perjudiciales que promuevan el desarrollo de cáncer (Pawar, 2022). *L. vaginalis* y *L. salivaris* se encuentran colonizando de manera fisiológica áreas del cuello uterino. Estas cepas bacterianas producen postbióticos, como el peróxido de hidrógeno y el isómero L del ácido láctico, que podrían prevenir la progresión tumoral en células HPV18 y HPV16 positivas. El isómero L del ácido láctico es más bioactivo que el isómero D y tiene propiedades antiproliferativas. Por otro lado, la producción de peróxido de hidrógeno mantiene el ecosistema vaginal sano y tiene propiedades anticarcinógenas (Pawar, 2022).

En conclusión, varios estudios sugieren la implicación del género *Lactobacillus* en el desarrollo de cánceres ginecológicos (Pawar, 2022); (Sipos, 2021). Aunque se necesitan estudios posteriores para identificar las vías de transducción de señal de los postbióticos implicados, el papel de algunos, como el peróxido de hidrógeno, el ácido L-láctico y los metabolitos de triptófano, es prometedor en la lucha contra este tipo de tumores.

3.4. Aplicaciones terapéuticas

Los postbióticos resultan prometedores en terapias adyuvantes contra el cáncer. Gracias a sus propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas y anticancerígenas, podrían aumentar la efectividad, y reducir los efectos secundarios de las terapias convencionales (Pothuraju. R, 2021); (Homayouni Rad, 2021). Como ya es conocido, la microbiota y sus postbióticos son potentes moduladores de la respuesta inmunitaria (Danne, 2021). Estos postbióticos, especialmente los de la microbiota intestinal (Olekhovich, 2023), podrían ser utilizados en la inmunoterapia contra el cáncer para aumentar su eficacia. Por eso, las aplicaciones terapéuticas de estos metabolitos bacterianos resultan prometedoras (Danne, 2021). A continuación, se exponen diferentes investigaciones que se han llevado a cabo en la última década sobre los postbióticos como mediadores terapéuticos (Anexo II. Tabla 5).

Una disbiosis de la microbiota intestinal podría afectar a la efectividad de fármacos y terapias contra el cáncer (Sánchez-Alcoholado, 2021). La especificidad y diversidad de las comunidades microbianas de cada individuo podrían determinar la eficacia de la inmunoterapia, usándose como biomarcadores de respuesta. Se han realizado análisis metagenómicos para intentar identificar biomarcadores específicos en la microbiota asociados con la respuesta a la inmunoterapia. Así, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium adolescentis* y *Eubacterium rectale* podrían ser potenciales biomarcadores taxonómicos de una respuesta exitosa de la inmunoterapia frente al melanoma. Además, un consumo de fibra adecuado aumenta la producción de butirato por parte de las bifidobacterias, lo que aumentaría las posibilidades de una inmunoterapia exitosa. No obstante, es importante remarcar que no todas las cepas de la misma especie favorecen la respuesta ante la inmunoterapia (Olekhovich, 2023). Son necesarios más estudios para identificar biomarcadores funcionales y taxonómicos específicos para los distintos tipos de cáncer.

Las terapias contra el cáncer modifican la microbiota tumoral, lo que indica que las bacterias y sus postbióticos podrían afectar la respuesta a las mismas. Por ejemplo, la quimioterapia neoadyuvante con doxorrubicina en pacientes de cáncer de mama modifica el microbioma

tumoral. El tratamiento con doxorrubicina aumenta la presencia de *Pseudomonas aureginosa* en el ambiente tumoral; ésta a su vez secreta postbióticos que mejoran la acción citotóxica de la doxorrubicina. La doxorrubicina aumenta la producción de PQS (Señal de Quinolona de *Pseudomonas*). En presencia de PQS la vía NF- κ B implicada en la resistencia terapéutica se inhibe, y la vía p38/MAPK (proapoptótica) se activa. Además, PQS es un quelante de hierro férrico y se ha demostrado que la reducción de hierro en el ambiente tumoral inhibe el crecimiento del tumor (Chiba, 2020).

Existe una correlación entre el microbioma intestinal y la respuesta a inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICIs), una inmunoterapia en plena expansión actualmente (Brevi, 2022). Los SCFAs, como el butirato, intervienen en la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T CD8⁺ (Danne, 2021). Se ha observado que en los pacientes que responden a terapias con anticuerpos anti-PD1/PD-L1 (ICIs), las bacterias productoras de SCFAs son más abundantes, mientras que *Faecalibacterium prausnitzii* y *Akkermansia muciniphila* son menos abundantes en pacientes cuya respuesta es menor. El butirato aumenta la capacidad inmunogénica de algunas inmunoterapias; por ejemplo interviene en las modificaciones epigenéticas de las histonas. Al actuar como un inhibidor de HDAC, aumenta la expresión de genes de respuesta antitumoral, como el IFN- γ (Danne, 2021). En CRC, el butirato aumenta la respuesta inmunitaria contra el tumor suprimiendo PD-L1, gracias a la acetilación de STAT1 (*Signal Transducer and Activator of Transcription*), que reduce su expresión (Zhang Y, 2023). Es importante remarcar que el butirato solo aumenta la eficacia de terapias inmunogénicas, mientras que en terapias no dependientes del sistema inmunitaria el butirato no mostró beneficios (Danne, 2021). Por el contrario, los SCFAs proporcionan resistencia ante el bloqueo de CTLA-4 (ICIs), otra estrategia para potenciar la respuesta antitumoral. El butirato y el propionato inhiben la capacidad antitumoral de los anticuerpos anti-CTLA-4. Además, los SCFAs tienen propiedades anti-inflamatorias, pero, en el contexto del tumor, una menor inflamación significa una menor activación del sistema inmunitario frente a las células del tumor. Además, el butirato disminuye la capacidad de las células dendríticas para estimular a los linfocitos T que destruyen el tumor (Coutzac, 2020).

Los ICIs también son utilizados como dianas terapéuticas en cáncer de pulmón. Song P. *et al* (2020) demuestra como el microbioma intestinal está relacionado con la respuesta de pacientes de NSCLC avanzado ante un tratamiento de inmunoterapia. Existe una relación entre la diversidad del microbioma intestinal y la respuesta a la inmunoterapia anti-PDL1, utilizada también en CRC. Además, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Akkermansia muciniphila* también han sido propuestas como bacterias que mejoran la eficacia de la inmunoterapia contra el NSCLC (Song, 2020).

Como se ha descrito anteriormente, los postbióticos producidos por *L. acidophilus* tienen propiedades antitumorales que aceleran el proceso apoptótico. En el tratamiento de leucemia linfocítica aguda (LLA) con metotrexato, los postbióticos de *L. acidophilus* podrían modular la expresión de los genes apoptóticos. Al tratar *in vitro* células de LLA con metotrexato junto con un extracto de postbióticos de *L. acidophilus*, se ha comprobado que sus postbióticos aumentaban la expresión de NF- κ B, BAX, Notch1 y Notch2 (genes proapoptóticos) y reducía la expresión de JAG1 y JAG2 (genes antiapoptóticos) (El Hadad, 2022). También, la cepa *Enterococcus faecalis* LD33 podría ser utilizada en terapia contra el cáncer. Esta bacteria presenta propiedades antiproliferativas para la línea de CRC HT-29. Esta bacteria produce

postbióticos beneficiosos como el ácido acético, que podría inducir apoptosis en células tumorales. En definitiva, el sobrenadante de *Enterococcus faecalis* LD33 podría ser potencialmente utilizado en quimioterapias adyuvantes contra el cáncer (Jiao, 2022). Por el contrario, otra bacteria productora de ácido láctico, *L. iners* empeora la respuesta de tumores a la quimio-radiación y proporciona resistencia debido al L-lactato producido por la bacteria. La presencia de *L. iners*, sumada a la expresión en tumores de la lactato deshidrogenasa (LDH), se relaciona con una baja tasa de supervivencia. La LDH convierte el lactato en piruvato y proporciona energía al tumor, favoreciendo su crecimiento (Colbert, 2023).

La prodigiosina es un alcaloide extraído de *Serratia marcescens*. Este pigmento rojo bacteriano inhibe el crecimiento de células carentes del gen TSC2. En células con esta mutación, la vía mTOR está sobreactivada, lo que favorece el desarrollo del cáncer. La prodigiosina podría inhibir la activación de mTOR, reduciendo la proliferación de los tumores (Zhao Y, 2021). Además, la prodigiosina induce daño oxidativo del dsDNA que desencadena la apoptosis de las células tumorales (Kimyon, 2016). La prodigiosina interfiere con la proteína *stacking* GRASP55 del aparato de Golgi, afectando al tráfico vesicular, induciendo estrés en el retículo endoplasmático por la acumulación de proteínas mal plegadas e induciendo la apoptosis (Berning, 2023). Es importante destacar que la temperatura es limitante para la producción de este postbiótico. No obstante, la cepa NJZT-1 puede producirlo en un rango de temperatura amplio: 20-37°C. (Zhao Y, 2021). Los derivados bromados de la cepa *S. marcescens* ATCC 27117 presentaron perfiles de toxicidad favorables *in vivo* (Lazic, 2022). Además, la prodigiosina afecta a las células cancerígenas solamente, sin afectar a las células sanas, lo que la convierte en un prometedor compuesto que podría utilizarse en fármacos contra el cáncer (Berning, 2023).

Alimentos como la kombucha poseen una potencial actividad postbiótica y se están estudiando sus efectos en la prevención del cáncer. Algunas cepas de bacterias productoras de ácido acético (AAB) producen postbióticos con potenciales propiedades anticancerígenas. En concreto, la cepa de *Gluconobacter oxydans* KNS30, presente en la kombucha, inhibe el desarrollo de cáncer en células de adenoma gástrico. KNS30 produce ácido glucurónico y sus derivados alteran el microambiente tumoral y reducen la proliferación celular, inhibiendo la enzima oncogénica glucoronidasa. Las AAB no se encuentran presentes en el tracto gastrointestinal de forma natural y no se adhieren al epitelio. No obstante, sus postbióticos podrían ser beneficiosos para la salud (Neffe-Skocińska, 2024).

Por último, una aplicación terapéutica novedosa en desarrollo para el tratamiento del cáncer es la encapsulación de bacterias “ingenierizadas” que detectan el tumor y liberan componentes bioactivos antitumorales en el tejido tumoral. Gracias a hidrogeles o dispositivos electrónicos, se podrían incorporar los microorganismos sintéticos y transportarlos hasta el tejido tumoral, donde secretarían sus postbióticos. Aunque los hidrogeles permitirían administrar terapias dirigidas en el tracto gastrointestinal, colonizado naturalmente, la bacteriemia en el torrente sanguíneo no se considera un estado fisiológico y las endotoxinas eliminarían el chasis sintético. Aunque las perspectivas son prometedoras en este campo, se necesitan más avances para incorporar interruptores de apagado integrados, que activen la biodegradación del hidrogel una vez a liberado el compuesto terapéutico, para evitar un shock séptico. Se prevé que en los próximos años aumenten los ensayos clínicos que utilicen hidrogeles con microorganismos encapsulados en terapia contra el cáncer (Hamidi Nia, 2022; Isazadeh, 2020).

Más allá del cáncer, los postbióticos se están estudiando en otros campos biomédicos para su uso terapéutico en otras patologías, como la artritis reumatoide o la retinopatía diabética. Estas investigaciones también resultan prometedoras y confirman el elevado potencial terapéutico de los postbióticos. La disbiosis de la microbiota intestinal es una de las principales causas de la artritis reumatoide, una enfermedad autoinmune. Por lo tanto, se han desarrollado investigaciones que proponen estrategias que utilizan postbióticos como principales agentes terapéuticos adyuvantes en el tratamiento de esta y otras enfermedades autoinmunes (Ying, 2023). Por otro lado, otra aplicación terapéutica emergente de los postbióticos es en el tratamiento de problemas oculares, como la retinopatía diabética. La complicación microvascular de la diabetes podría ser tratada con suplementos de postbióticos. Recientemente, experimentos en animales han demostrado reducir la hiperglicemia y mejorar la disfunción microcirculatoria retinal, reduciendo la progresión de la enfermedad (Chen, 2024). Estos dos ejemplos demuestran el amplio rango de aplicación que poseen los postbióticos para la prevención y tratamiento de enfermedades, no solo del tracto gastrointestinal, sino también del resto del cuerpo humano.

Esta revisión pone de manifiesto el gran potencial que tiene los postbióticos en el cáncer y cómo podrían ser una nueva estrategia en la lucha contra el cáncer. Revisiones similares como Gurunthan *et al.* (2024) y Kuru-Yaşar *et al.* (2024) también han encontrado los postbióticos descritos en este trabajo.

4. Conclusiones

Los postbióticos podrían ser clave en la prevención, desarrollo y tratamiento del cáncer. Los mecanismos por los cuales ejercen su función no son claros todavía. Sin embargo, se han demostrado las funciones beneficiosas que ejercen en el cuerpo humano para prevenir y frenar el desarrollo de la enfermedad, inhibiendo la mutagénesis y algunas vías carcinogénicas. Se observa una mayor implicación de los postbióticos en los cánceres digestivos, como el CRC, que en otros tipos de tumores. Posiblemente, porque en el tracto gastrointestinal encontramos la mayor comunidad microbiana del cuerpo humano, la microbiota intestinal, una gran productora de postbióticos. No obstante, también se han descrito postbióticos producidos por otras microbiotas, que podrían intervenir en el desarrollo de otro tipo de cánceres, como los cánceres ginecológicos y el cáncer de mama.

Las propiedades beneficiosas de los postbióticos incluyen, su capacidad inmunomoduladora y su rol como antioxidante, reduciendo el estrés nitrosativo y oxidativo. También, pueden activar vías proapoptóticas, como la vía p38/MAPK y la vía ATM/p53-p21 y regular la expresión de moléculas implicadas en la apoptosis, como la survivina y algunas caspasas (Cas3, Cas9). De la misma manera, intervienen en la regulación de la inflamación a través de la vía NF- κ B, entre otras. Todo ello, junto con las propiedades antiproliferativas de algunos postbióticos, inhibiendo vías proliferativas como mTOR, GSK β y MAPK, podría prevenir o impedir el desarrollo de las células y/o tejidos tumorales. De todos los metabolitos postbióticos, tiene especial potencial un SCFA, el butirato, capaz de inhibir la HDAC, aumentando la expresión de genes de la respuesta antitumoral y regulando la proliferación celular de tumores, principalmente de CRC.

No obstante, no todos los postbióticos ejercen efectos beneficiosos. Una disbiosis intestinal, debida a malos hábitos, a una enfermedad o, simplemente, a factores genéticos, puede variar la composición microbiana de nuestro microbioma, aumentando el ratio de bacterias malignas y, por tanto, de postbióticos no beneficiosos. Es el caso de los ácidos biliares secundarios, con un efecto proinflamatorio y carcinógeno, antagónico al de los SCFAs.

Por último, como ya se ha comentado, algunos postbióticos, como el butirato, son buenos inmunomodulares, por lo que también pueden afectar a la efectividad de terapias contra el cáncer, como las inmunoterapias basadas en puntos de control inmunitario. Todo ello sitúa a los postbióticos como unos metabolitos prometedores en el conocimiento y la lucha contra el cáncer.

5. Bibliografía

- Al-Enazi, N. M. (2022). Metabolic Profiling of *Streptomyces* sp. Strain ess_amH1 Isolated from *Apis mellifera yemintica*'s Gut Microbiome, and Its Anticancer Activity against Breast Cancer (MCF7) and Hepatocarcinoma (HepG2) Cell Lines, as Well as Antimicrobial Activity. *Applied Sciences*, 12(23), 12257.
- AlMalki, R. (2022). *E. coli* Secretome Metabolically Modulates MDA-MB-231 Breast Cancer Cells' Energy Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 4219.
- Berning, L. (2023). The Golgi stacking protein GRASP55 is targeted by the natural compound prodigiosin. *Cell Communication and Signaling*, 21, 275.
- Bray, F. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *American Cancer Society*, 74(3), 229-263.
- Brevi, A. (2022). The Insider: Impact of the Gut Microbiota on Cancer Immunity and Response to Therapies in Multiple Myeloma. *Frontiers in Immunology*, 13.
- Brown, J. S. (2023). Updating the Definition of Cancer. *Molecular Cancer Research*, 21(11), 1142-1147.
- Chattopadhyay, I. (2023). Diversification and deleterious role of microbiome in gastric cancer. *Cancer Reports*, 6(11).
- Chen, Q. (2024). Postbiotics in rheumatoid arthritis: emerging mechanisms and intervention perspectives. *Frontiers in microbiology*, 15, 1359949.
- Chiba, A. (2020). Neoadjuvant Chemotherapy Shifts Breast Tumor Microbiota Populations to Regulate Drug Responsiveness and the Development of Metastasis. *Molecular Cancer Research*, 18(1), 130-139.
- Cho, M. (2014). The Interrelationships of the Gut Microbiome and Inflammation in Colorectal Carcinogenesis. *Clinics in Laboratory Medicine*, 34(4), 669-710.
- Colbert, L. E. (2023). Tumor-resident *Lactobacillus iners* confer chemoradiation resistance through lactate-induced metabolic rewiring. *Cancer Cell*, 41(11), 1945-1962.
- Coutzac, C. (2020). Systemic short chain fatty acids limit antitumor effect of CTLA-4 blockade in hosts with cancer. *Nature Communications*, 11, 2168.
- Danne, C. (2021). Butyrate, a new microbiota-dependent player in CD8+ T cells immunity and cancer therapy? *Cell Reports Medicine*, 2(7), 100328.
- El Hadad, S. (2022). *Lactobacillus acidophilus* post biotic extracts combined with methotrexate regulated the levels of the apoptotic genes' expressions in the acute lymphoblastic leukemia cell line. *Medical Science*, 26.
- Elham, N. (2022). Selective Cytotoxic effect of Probiotic, Paraprobiotic and Postbiotics of *L. casei* strains against Colorectal Cancer Cells: Invitro studies. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58.
- El-Sayed, A. (2021). Microbiota's role in health and diseases. *Environmental science and pollution research international*, 28(28), 36967-36983.
- Erfanian, N. (2023). Characterization of Wnt signaling pathway under treatment of *Lactobacillus acidophilus* postbiotic in colorectal cancer using an integrated in silico and in vitro analysis. *Scientific Reports*, 13(1), 22988.
- Faghfoori, Z. (2021). Anticancer effects of bifidobacteria on colon cancer cell lines. *Anticancer effects of bifidobacteria on colon cancer cell lines*, 21(1), 258.
- Garret, W. S. (2015). Cancer and the microbiota. *Science*, 348(6230), 80-86.
- Gumpenberger, T. (2021). Untargeted Metabolomics Reveals Major Differences in the Plasma Metabolome between Colorectal Cancer and Colorectal Adenomas. *Metabolites*, 11(2), 119.
- Gurunathan, S. (2024). Postbiotics: Functional Food Materials and Therapeutic Agents for Cancer, Diabetes, and Inflammatory Diseases. *Foods*, 13(1), 89.
- Hamidi Nia, L. (2022). Engineered Cancer Targeting Microbes and Encapsulation Devices for Human Gut Microbiome Applications. *Biochemistry*, 61(24), 2841-2848.
- Homayouni Rad, A. (2021). Postbiotics as Promising Tools for Cancer Adjuvant Therapy. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 11(1), 1-5.

- Isazadeh, A. (2020). Anti-Cancer Effects of Probiotic *Lactobacillus acidophilus* for Colorectal Cancer Cell Line Caco-2 through Apoptosis Induction. *Pharmaceutical Sciences*, 27(2), 262-267.
- Jacobsen, U. P. (2013). The chemical interactome space between the human host and the genetically defined gut metabolotypes. *The ISME Journal*, 7(4), 730-742.
- Jastrzab, R. (2021). Molecular and Cellular Mechanisms Influenced by Postbiotics. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), 13475.
- Jiao, Y. (2022). Probiotic Effects and Metabolic Products of *Enterococcus faecalis* LD33 with Respiration Capacity. *Foods*, 11(4), 606.
- Jing, J. (2023). Probiotics, prebiotics, and postbiotics in health and disease. *MedComm*, 4(6).
- Kaur, H. (2017). In Silico Analysis of Putrefaction Pathways in Bacteria and Its Implication in Colorectal Cancer. *Frontiers in Microbiology*, 8.
- Kharrat, N. (2019). Data mining analysis of human gut microbiota links *Fusobacterium* spp. with colorectal cancer onset. *Bioinformatics*, 15(6), 372-379.
- Kim, Y. (2022). The Proliferation Inhibitory Effect of Postbiotics Prepared from Probiotics with Antioxidant Activity against HT-29 Cells. *Applied Sciences*, 12(24), 12519.
- Kimyon, Ö. (2016). Serratia Secondary Metabolite Prodigiosin Inhibits *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Development by Producing Reactive Oxygen Species that Damage Biological Molecules. *Frontiers in Microbiology*, 7.
- Kuru-Yaşar, R. (2024). The Crucial Roles of Diet, Microbiota, and Postbiotics in Colorectal Cancer. *Current nutrition reports*, 13(2), 126–151
- Kushkevych, I. (2023). NADH and NADPH peroxidases as antioxidant defense mechanisms in intestinal sulfate-reducing bacteria. *Scientific reports*, 13(1), 13922.
- Lazic, J. (2022). Synthesis, Anticancer Potential and Comprehensive Toxicity Studies of Novel Brominated Derivatives of Bacterial Biopigment Prodigiosin from *Serratia marcescens* ATCC 27117. *Molecules*, 3729, 27(12).
- Li, H. (2018). To Construct an Engineered (S)-Equol Resistant *E. coli* for in Vitro (S)-Equol Production. *Frontiers in Microbiology*, 9.
- Liu, F. (2019). Dysbiosis of the Gut Microbiome is associated with Tumor Biomarkers in Lung Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 15(11), 2381-2392.
- Madunić, K. (2023). O-Glycomic and Proteomic Signatures of Spontaneous and Butyrate- Stimulated Colorectal Cancer Cell Line Differentiation. *Molecular & Cellular Proteomics*, 22(3), 100501.
- Montalbano, S. (2023). Post-Translational Modifications of Histone Variants in the Absence and Presence of a Methionine-Depleting Enzyme in Normal and Cancer Cells. *Cancers*, 15(2), 527.
- Neffe-Skocińska, K. (2024). Novel *Gluconobacter oxydans* strains selected from Kombucha with potential postbiotic activity. *Applied Microbial and Cell Physiology*, 108(27).
- Nepelska, M. (2012). Butyrate Produced by Commensal Bacteria Potentiates Phorbol Esters Induced AP-1 Response in Human Intestinal Epithelial Cells. *PLoS ONE*, 7(12), 52869.
- Nowak, A. (2022). Anticancer Potential of Post-Fermentation Media and Cell Extracts of Probiotic Strains: An In Vitro Study. *Cancers*, 14(7), 1853.
- Okumura, S. (2021). Gut bacteria identified in colorectal cancer patients promote tumorigenesis via butyrate secretion. *Nature Communications*, 12(1), 5674.
- Olekhovich, E. I. (2023). Consistent Stool Metagenomic Biomarkers Associated with the Response To Melanoma Immunotherapy. *mSystems*, 8(2).
- Pakbin, B. (2023). Effects of Probiotic *Saccharomyces boulardii* Supernatant on Viability, Nano-Mechanical Properties of Cytoplasmic Membrane and Pro-Inflammatory Gene Expression in Human Gastric Cancer AGS Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 7945.
- Pawar, K. (2022). *Lactobacilli* metabolites restore E-cadherin and suppress MMP9 in cervical cancer cells. *Current Research in Toxicology*, 3, 100088.
- Plaza-Díaz, J. (2019). Association of breast and gut microbiota dysbiosis and the risk of breast cancer: a case-control clinical study. *BMC Cancer*, 19(1), 495.

- Polimeno, L. (2020). Soy Metabolism by Gut Microbiota from Patients with Precancerous Intestinal Lesions. *Microorganisms*, 8(4), 469.
- Pothuraju, R. (2021). Mucins, gut microbiota, and postbiotics role in colorectal cancer. *Gut Microbes*, 13(1).
- Requena, T. (2021). Microbioma humano en la salud y la enfermedad. *Revista Clínica Española*, 221(4), 233-240.
- Rinninella, E. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, 7(1), 14.
- Russo, E. (2023). From adenoma to CRC stages: the oral-gut microbiome axis as a source of potential microbial and metabolic biomarkers of malignancy. *Neoplasia*, 40, 100901.
- Sánchez-Alcoholado, L. (2021). Relationships of Gut Microbiota Composition, Short-Chain Fatty Acids and Polyamines with the Pathological Response to Neoadjuvant Radiochemotherapy in Colorectal Cancer Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9549.
- Sári, Z. (2020a). Indoxylsulfate, a Metabolite of the Microbiome, Has Cytostatic Effects in Breast Cancer via Activation of AHR and PXR Receptors and Induction of Oxidative Stress. *Cancers*, 12(10), 2915.
- Sári, Z. (2020b). Indolepropionic Acid, a Metabolite of the Microbiome, Has Cytostatic Properties in Breast Cancer by Activating AHR and PXR Receptors and Inducing Oxidative Stress. *Cancers*, 12(9), 241.
- Sipos, A. (2021). The role of the microbiome in ovarian cancer: mechanistic insights into oncobiosis and to bacterial metabolite signaling. *Molecular Medicine*, 27(1), 33.
- Song, P. (2020). Relationship between intestinal flora structure and metabolite analysis and immunotherapy efficacy in Chinese NSCLC patients. *Thoracic Cancer*, 11(6), 1621- 1632.
- Tian, Z. (2024). Changes in Intestinal Flora and Serum Metabolites Pre- and Post-Antitumor Drug Therapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 13(2), 529.
- Tiffany, C. R. (2019). Dysbiosis: from fiction to function. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 5(11), 317.
- Ujlaki, G. (2023). Identification of Bacterial Metabolites Modulating Breast Cancer Cell Proliferation and Epithelial-Mesenchymal Transition. *Molecules*, 28(15), 5989.
- Vega, A. A. (2023). Methionine-producing tumor micro(be) environment fuels growth of solid tumors. *Cellular Oncology*, 46(6), 1659-1673.
- Vinderola, G. (2023). Frequently asked questions about the ISAPP postbiotic definition. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1324565.
- Vrzáčková, N. (2021). Postbiotics, Metabolic Signaling, and Cancer. *Molecules*, 26(6), 1528.
- Wanxin, L. (2023). Exploring the Complex Relationship between Gut Microbiota and Risk of Colorectal Neoplasia Using Bidirectional Mendelian Randomization Analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 32(6), 809-817.
- Weir, T. L. (2013). Stool Microbiome and Metabolome Differences between Colorectal Cancer Patients and Healthy Adults. *PLoS ONE*, 8(8), 70803.
- Won Kwak, C. (2015). A Bacterial Metabolite, Compound K, Induces Programmed Necrosis in MCF-7 Cells via GSK3 β . *Clinical Microbiology and Biomedical Sciences*, 25(7), 1170-1176.
- Wu, Y. C. (2012). Hydrogen Sulfide Lowers Proliferation and Induces Protective Autophagy in Colon Epithelial Cells. *PLOS ONE*, 7, 37572.
- Xi, Y. (2019). Analysis of prognosis, genome, microbiome, and microbial metabolome in different sites of colorectal cancer. *Journal of Translational Medicine*, 17(1), 353.
- Ying, Z.-H. (2023). Postbiotics in rheumatoid arthritis: emerging mechanisms and intervention perspectives. *Frontiers in microbiology*, 14, 1290015.
- Yuille, S. (2018). Human gut bacteria as potent class I histone deacetylase inhibitors in vitro through production of butyric acid and valeric acid. *PLOS ONE*, 13(7), 0201073.
- Zeng, H. (2019). Secondary Bile Acids and Short Chain Fatty Acids in the Colon: A Focus on Colonic Microbiome, Cell Proliferation, Inflammation, and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5), 1214.

- Zeng, W. (2022). Alterations of lung microbiota in patients with non-small cell lung cancer. *Bioengineered*, 13(3), 6665-6677.
- Zhang, Y. (2023). Butyrate facilitates immune clearance of colorectal cancer cells by suppressing STAT1-mediated PD-L1 expression. *Clinics*, 78, 100303.
- Zhang, Z. (2013). Compound K, a Ginsenoside Metabolite, Inhibits Colon Cancer Growth via Multiple Pathways Including p53-p21 Interactions. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(2), 2980-2995.
- Zhao, L. (2023). The interaction between ginseng and gut microbiota. *Frontiers in Nutrition*, 10.
- Zhao, Y. (2021). Structure of prodigiosin from *Serratia marcescens* NJZT-1 and its cytotoxicity on TSC2-null cells. *Food Science and Technology*, 41(1), 189-196.
- Zheng, Z.-Z. (2014). Compound K-induced apoptosis of human hepatocellular carcinoma MHCC97-H cells in vitro. *Oncology Reports*, 32(1), 325-331.
- Żółkiewicz, J. (2020). Postbiotics—A Step Beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients*, 12(8), 2189.

ANEXO I: Artículos incluidos en la revisión

1. Al-Enazi, N. M. (2022). Metabolic Profiling of *Streptomyces* sp. Strain ess_amH1 Isolated from *Apis mellifera yemintica's* Gut Microbiome, and Its Anticancer Activity against Breast Cancer (MCF7) and Hepatocarcinoma (HepG2) Cell Lines, as Well as Antimicrobial Activity. *Applied Sciences*, 12(23), 12257.
2. AlMalki, R. (2022). E. coli Secretome Metabolically Modulates MDA-MB-231 Breast Cancer Cells' Energy Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 4219.
3. Berning, L. (2023). The Golgi stacking protein GRASP55 is targeted by the natural compound prodigiosin. *Cell Communication and Signaling*, 21, 275.
4. Brevi, A. (2022). The Insider: Impact of the Gut Microbiota on Cancer Immunity and Response to Therapies in Multiple Myeloma. *Frontiers in Immunology*, 13.
5. Chattopadhyay, I. (2023). Diversification and deleterious role of microbiome in gastric cancer. *Cancer Reports*, 6(11).
6. Chiba, A. (2020). Neoadjuvant Chemotherapy Shifts Breast Tumor Microbiota Populationsto Regulate Drug Responsiveness and the Development of Metastasis. *Molecular Cancer Research*, 18(1),130-139.
7. Cho, M. (2014). The Interrelationships of the Gut Microbiome and Inflammation in ColorectalCarcinogenesis. *Clinics in Laboratory Medicine*, 34(4), 669-710.
8. Colbert, L. E. (2023). Tumor-resident *Lactobacillus iners* confer chemoradiation resistance through lactate-induced metabolic rewiring. *Cancer Cell*, 41(11), 1945-1962.
9. Coutzac, C. (2020). Systemic short chain fatty acids limit antitumor effect of CTLA-4 blockade in hosts with cancer. *Nature Communications*, 11, 2168.
10. Danne, C. (2021). Butyrate, a new microbiota-dependent player in CD8+ T cells immunityand cancer therapy? *Cell Reports Medicine*, 2(7), 100328.
11. El Hadad, S. (2022). *Lactobacillus acidophilus* post biotic extracts combined with methotrexate regulated the levels of the apoptotic genes' expressions in the acute lymphoblastic leukemia cell line. *Medical Science*, 26.
12. Elham, N. (2022). Selective Cytotoxic effect of Probiotic, Paraprobiotic and Postbiotics of *L. casei* strains against Colorectal Cancer Cells: Invitro studies. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58.
13. Erfanian, N. (2023). Characterization of Wnt signaling pathway under treatment of *Lactobacillus acidophilus* postbiotic in colorectal cancer using an integrated in silico and in vitro analysis. *Scientific Reports*, 13(1), 22988.
14. Faghfoori, Z. (2021). Anticancer effects of bifidobacteria on colon cancer cell lines. *Anticancer effects of bifidobacteria on colon cancer cell lines*, 21(1), 258.
15. Gumpenberger, T. (2021). Untargeted Metabolomics Reveals Major Differences in the Plasma Metabolome between Colorectal Cancer and Colorectal Adenomas. *Metabolites*, 11(2), 119.
16. Hamidi Nia, L. (2022). Engineered Cancer Targeting Microbes and Encapsulation Devicesfor Human Gut Microbiome Applications. *Biochemistry*, 61(24), 2841-2848.
17. Homayouni Rad, A. (2021). Postbiotics as Promising Tools for Cancer Adjuvant Therapy. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 11(1), 1-5.
18. Isazadeh, A. (2020). Anti-Cancer Effects of Probiotic *Lactobacillus acidophilus* for Colorectal Cancer Cell Line Caco-2 through Apoptosis Induction. *Pharmaceutical*

- Sciences*, 27(2), 262-267.
19. Jacobsen, U. P. (2013). The chemical interactome space between the human host and the genetically defined gut metabotypes. *The ISME Journal*, 7(4), 730-742.
 20. Jastrzab, R. (2021). Molecular and Cellular Mechanisms Influenced by Postbiotics. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), 13475.
 21. Jiao, Y. (2022). Probiotic Effects and Metabolic Products of *Enterococcus faecalis* LD33 with Respiration Capacity. *Foods*, 11(4), 606.
 22. Kaur, H. (2017). In Silico Analysis of Putrefaction Pathways in Bacteria and Its Implication in Colorectal Cancer. *Frontiers in Microbiology*, 8.
 23. Kharrat, N. (2019). Data mining analysis of human gut microbiota links *Fusobacterium* spp. with colorectal cancer onset. *Bioinformatics*, 15(6), 372-379.
 24. Kim, Y. (2022). The Proliferation Inhibitory Effect of Postbiotics Prepared from Probiotics with Antioxidant Activity against HT-29 Cells. *Applied Sciences*, 12(24), 12519.
 25. Kimyon, Ö. (2016). Serratia Secondary Metabolite Prodigiosin Inhibits *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Development by Producing Reactive Oxygen Species that Damage Biological Molecules. *Frontiers in Microbiology*, 7.
 26. Lazic, J. (2022). Synthesis, Anticancer Potential and Comprehensive Toxicity Studies of Novel Brominated Derivatives of Bacterial Biopigment Prodigiosin from *Serratia marcescens* ATCC 27117. *Molecules*, 3729, 27(12).
 27. Li, H. (2018). To Construct an Engineered (S)-Equol Resistant E. coli for in Vitro (S)-Equol Production. *Frontiers in Microbiology*, 9.
 28. Liu, F. (2019). Dysbiosis of the Gut Microbiome is associated with Tumor Biomarkers in Lung Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 15(11), 2381-2392.
 29. Madunić, K. (2023). O-Glycomic and Proteomic Signatures of Spontaneous and Butyrate-Stimulated Colorectal Cancer Cell Line Differentiation. *Molecular & Cellular Proteomics*, 22(3), 100501.
 30. Montalbano, S. (2023). Post-Translational Modifications of Histone Variants in the Absence and Presence of a Methionine-Depleting Enzyme in Normal and Cancer Cells. *Cancers*, 15(2), 527.
 31. Neffe-Skocińska, K. (2024). Novel *Gluconobacter oxydans* strains selected from Kombucha with potential postbiotic activity. *Applied Microbial and Cell Physiology*, 108(27).
 32. Nepelska, M. (2012). Butyrate Produced by Commensal Bacteria Potentiates Phorbol Esters Induced AP-1 Response in Human Intestinal Epithelial Cells. *PLoS ONE*, 7(12), 52869.
 33. Nowak, A. (2022). Anticancer Potential of Post-Fermentation Media and Cell Extracts of Probiotic Strains: An In Vitro Study. *Cancers*, 14(7), 1853.
 34. Okumura, S. (2021). Gut bacteria identified in colorectal cancer patients promote tumorigenesis via butyrate secretion. *Nature Communications*, 12(1), 5674.
 35. Olekhovich, E. I. (2023). Consistent Stool Metagenomic Biomarkers Associated with the Response to Melanoma Immunotherapy. *mSystems*, 8(2).
 36. Pakbin, B. (2023). Effects of Probiotic *Saccharomyces boulardii* Supernatant on Viability, Nano-Mechanical Properties of Cytoplasmic Membrane and Pro-Inflammatory Gene Expression in Human Gastric Cancer AGS Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 7945.
 37. Pawar, K. (2022). *Lactobacilli* metabolites restore E-cadherin and suppress MMP9 in cervical cancer cells. *Current Research in Toxicology*, 3, 100088.

38. Plaza-Díaz, J. (2019). Association of breast and gut microbiota dysbiosis and the risk of breast cancer: a case-control clinical study. *BMC Cancer*, 19(1), 495.
39. Polimeno, L. (2020). Soy Metabolism by Gut Microbiota from Patients with Precancerous Intestinal Lesions. *Microorganisms*, 8(4), 469.
40. Pothuraju, R. (2021). Mucins, gut microbiota, and postbiotics role in colorectal cancer. *GutMicrobes*, 13 (1).
41. Russo, E. (2023). From adenoma to CRC stages: the oral-gut microbiome axis as a source of potential microbial and metabolic biomarkers of malignancy. *Neoplasia*, 40, 100901.
42. Sánchez-Alcoholado, L. (2021). Relationships of Gut Microbiota Composition, Short-Chain Fatty Acids and Polyamines with the Pathological Response to Neoadjuvant Radiochemotherapy in Colorectal Cancer Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9549.
43. Sári, Z. (2020). Indoxylsulfate, a Metabolite of the Microbiome, Has Cytostatic Effects in Breast Cancer via Activation of AHR and PXR Receptors and Induction of Oxidative Stress. *Cancers*, 12(10), 2915.
44. Sári, Z. (2020). Indolepropionic Acid, a Metabolite of the Microbiome, Has Cytostatic Properties in Breast Cancer by Activating AHR and PXR Receptors and Inducing Oxidative Stress. *Cancers*, 12(9), 241
45. Sipos, A. (2021). The role of the microbiome in ovarian cancer: mechanistic insights into oncogenesis and to bacterial metabolite signaling. *Molecular Medicine*, 27(1), 33.
46. Song, P. (2020). Relationship between intestinal flora structure and metabolite analysis and immunotherapy efficacy in Chinese NSCLC patients. *Thoracic Cancer*, 11(6), 1621-1632.
47. Tian, Z. (2024). Changes in Intestinal Flora and Serum Metabolites Pre- and Post-Antitumor Drug Therapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 13(2), 529.
48. Ujlaki, G. (2023). Identification of Bacterial Metabolites Modulating Breast Cancer Cell Proliferation and Epithelial-Mesenchymal Transition. *Molecules*, 28(15), 5989.
49. Vega, A. A. (2023). Methionine-producing tumor micro(be) environment fuels growth of solid tumors. *Cellular Oncology*, 46(6), 1659-1673.
50. Wanxin, L. (2023). Exploring the Complex Relationship between Gut Microbiota and Risk of Colorectal Neoplasia Using Bidirectional Mendelian Randomization Analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 32(6), 809-817.
51. Weir, T. L. (2013). Stool Microbiome and Metabolome Differences between Colorectal Cancer Patients and Healthy Adults. *PLoS ONE*, 8(8), 70803.
52. Won Kwak, C. (2015). A Bacterial Metabolite, Compound K, Induces Programmed Necrosis in MCF-7 Cells via GSK3 β . *Clinical Microbiology and Biomedical Sciences*, 25(7), 1170-1176.
53. Wu, Y. C. (2012). Hydrogen Sulfide Lowers Proliferation and Induces Protective Autophagy in Colon Epithelial Cells. *PLOS ONE*, 7, 37572.
54. Xi, Y. (2019). Analysis of prognosis, genome, microbiome, and microbial metabolome in different sites of colorectal cancer. *Journal of Translational Medicine*, 17(1), 353.
55. Yuille, S. (2018). Human gut bacteria as potent class I histone deacetylase inhibitors in vitro through production of butyric acid and valeric acid. *PLOS ONE*, 13(7), 0201073.
56. Zeng, H. (2019). Secondary Bile Acids and Short Chain Fatty Acids in the Colon: A Focus on Colonic Microbiome, Cell Proliferation, Inflammation, and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5), 1214.

57. Zeng, W. (2022). Alterations of lung microbiota in patients with non-small cell lung cancer. *Bioengineered*, 13(3), 6665-6677.
58. Zhang, Y. (2023). Butyrate facilitates immune clearance of colorectal cancer cells by suppressing STAT1-mediated PD-L1 expression. *Clinics*, 78, 100303.
59. Zhang, Z. (2013). Compound K, a Ginsenoside Metabolite, Inhibits Colon Cancer Growth via Multiple Pathways Including p53-p21 Interactions. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(2), 2980-2995.
60. Zhao, L. (2023). The interaction between ginseng and gut microbiota. *Frontiers in Nutrition*, 10.
61. Zhao, Y. (2021). Structure of prodigiosin from *Serratia marcescens* NJZT-1 and its cytotoxicity on TSC2-null cells. *Food Science and Technology*, 41(1), 189-196.
62. Zheng, Z.-Z. (2014). Compound K-induced apoptosis of human hepatocellular carcinoma MHCC97-H cells in vitro. *Oncology Reports*, 32(1), 325-331.

ANEXO II: Tablas resumen

El anexo consta de cinco tablas que resumen el papel de los postbióticos en el cáncer.

Tabla 1. Postbióticos implicados en cánceres digestivos			
Postbiótico	Microorganismo	Efecto	Referencia
Butirato	Firmicutes <i>M. massiliensis</i>	Inhibidor HDAC Activación vía AP-1	(Yuille, 2018) (Nepelska, 2012)
Sulfuro de hidrógeno	<i>Desulfovibrio piger</i>	Induce autofagia Activación vía AMPK Antiproliferativo	(Wu, 2012)
Compuesto K	<i>Bifidobacterium</i> spp.	Arresto ciclo celular en G1 Activación proteínas Fas Inductor apoptosis	(Zhao L., 2023) (Zheng, 2014)
Equol	Bacteroidetes	Antioxidante Anticarcinógeno	(Polimeno, 2020)
Pobt-La1, Pobt-La2	<i>L. acidophilus</i>	Activación caspasas Antiproliferativo Anticarcinógeno	(Kim, 2022)
Ácidos biliares secundarios	Firmicutes	Proinflamatorio Disbiosis Carcinógeno	(Zeng H., 2019) (Gumpenberger, 2021)
Productos de la putrefacción	<i>Fusobacterium</i> spp.	Daño epitelio intestinal Carcinógeno	(Kaur, 2017)
Secretoma*	<i>L. casei</i>	Citotóxico Inductor apoptosis	(Elham, 2022)
Secretoma*	<i>L. acidophilus</i>	Inhibición vía Wnt por SFRP1 y SFRP2 Aumenta expresión SMAC Reduce la expresión survivina Antiproliferativo.	(Isazadeh, 2020) (Erfanian, 2023)
Secretoma*	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> 0991 <i>Levilactobacillus brevis</i> 0983	Inductor estrés oxidativo Aumento producción H ₂ O ₂ Anticarcinógeno	(Nowak, 2022)
Secretoma*	<i>B. adolescentis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. animalis</i>	Modulación vía NF-κB Antiproliferativo	(Faghfoori, 2021)
Secretoma*	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> var. <i>boulardii</i>	Reducción de la expresión de NF-κB, IL-8 y survivina	(Pakbin, 2023)

*No se han identificado postbióticos específicos de la especie bacteriana

Tabla 2. Postbióticos implicados en cánceres respiratorios			
Postbiótico	Microorganismo	Efecto	Referencia
Metionina	<i>E.coli</i> <i>Ruminococcus</i>	Carcinógeno: ayuda a las células tumorales a superar la restricción de nutrientes	(Vega,2023)
Butirato	Firmicutes	Antiinflamatorio Anticarcinógeno	(Liu, 2019)

Tabla 3. Postbióticos implicados en cánceres ginecológicos			
Postbiótico	Microorganismo	Efecto	Referencia
Lisofosfolípidos	Bacterias Gram-negativas	Activación Akt Activación MAPK Proliferación celular	(Sipos, 2021)
Lipopolisacáridos	Bacterias Gram-negativas	Activación TLR4 y TLR2 Proinflamatorio	
Peróxido de hidrógeno L-ácido láctico	<i>L. vaginalis</i> <i>L. salivaris</i>	Antiproliferativo Anticarcinógeno	(Pawar, 2022)

Tabla 4. Postbióticos implicados en cáncer de mama			
Postbiótico	Microorganismo	Efecto	Referencia
Lipolisacáridos	<i>P. aureginosa</i>	Metastasis vía Akt	(Chiba, 2020)
Piocianina		Reducción respuesta inmunitaria	
Secretoma de <i>E. Coli</i>	<i>E. coli</i>	Aumento expresión de las vías de producción de pirimidina y fructosa	(AlMalki, 2022)
N-acetil-L-metionina		Aumento niveles de triptófano	
Neu5Ac		Inhibición IL-10	
		Eliminación de ROS	
M1P	Inhibición de genes supresores tumorales	Proliferativo	
	Reacción de sialización		
Metabolitos de triptófano (IPA, IS)	-	Alteración señalización celular	(Sári, 2020a) (Sári, 2020b)
		Reacción de glicosilación	
Ácido butírico, ácido glicólico, D-manitol, 2,3-butanediol y ácido trans-ferulico	Microbiota intestinal	Reducen la transición epitelial-mesenquimal y la metástasis	(Ujlaki, 2023)
		Citostático	
Ácido valínico	Bifidobacterium spp.	Proliferación del tumor	(Won Kwak, 2015)
Ácido 4- hidroxibenzoico			
Ácido hidrocínámico			
Ácido 3- hidroxifenilacético			
Compuesto K		Necrosis programada de las células tumorales	
		Activación de GSK β	
		Inhibición de β -catenina y ciclina D1	

Tabla 5. Postbióticos en la terapia contra el cáncer			
Postbiótico	Microorganismo	Efecto	Referencia
Butirato	<i>F. prausnitzii</i> , <i>A. muciniphila</i>	Aumenta eficacia anti-PDL1 Inhibidor de HDAC Aumenta expresión IFN-γ Acetilación STAT1	(Danne, 2021)
		Disminuye eficacia anti-CTLA-4 Disminuye activación de los linfocitos T	(Coutzac, 2020)
PQS	<i>P. aureginosa</i>	Inhibición vía NF-kB Activación vía p38/MAPK Proapoptótico Aumenta eficacia doxorubicina	(Chiba, 2020)
Extracto de <i>L. acidophilus</i>	<i>L. acidophilus</i>	Expresión de NF-kB, BAX, Notch1 y Notch2 Reducción de JAG1 y JAG2 Aumenta eficacia metotrexato	(El Hadad, 2022)
Ácido acético	<i>E. faecalis</i> LD33	Antiproliferativo Potencial agente adyuvante	(Jiao, 2022)
L-Lactato	<i>L. iners</i>	Disminuye eficacia terapia	(Colbert, 2023)
Prodigiosina	<i>S. marcescens</i>	Inhibe vía mTOR Daño oxidativo dsDNA Interferencia con la proteína <i>stacking</i> GRASP55 Ataca solo células cancerígenas.	(Zhao Y., 2021) (Kimyon, 2016).
Ácido glucorónico	<i>G. oxydans</i> KNS30	Inhibición glucoronidasa Anticarcinógeno	(Neffe-Skocińska, 2024)