



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Nutrición Humana y Dietética

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO

Cáncer hereditario y Microbiota. Evaluación de una
intervención nutricional

Presentado por Victoria Gallego Rodríguez

Tutelado por M^a del Mar Infante Sanz

2024

Índice

Índice de tablas	3
Índice de figuras	3
Índice de abreviaturas.....	3
Resumen.....	4
Abstract	4
1. Introducción	6
1.1 MICROBIOTA INTESTINAL.....	6
1.2 PRINCIPALES SINDROMES DE CANCER HEREDITARIO	6
1.2.1 Cáncer colorrectal	7
1.2.2 Cáncer de mama y ovario hereditario.....	8
1.3 DISBIOSIS Y CARCINOGENESIS.....	10
1.3.1 Microbiota y cáncer colorrectal	10
1.3.2Microbiota y cáncer de mama	11
Justificación	13
Objetivos	13
2. Materiales y método	14
3. Desarrollo	15
3.1 Microbiota y Carcinogénesis	15
3.1.1 Microbiota como promotora de tumores	15
3.1.2 Microbiota como supresora de tumores	16
3.2 Dieta, microbiota y cáncer hereditario	17
3.2.1 Dieta y cáncer colorrectal.....	18
3.2.2 Dieta y cáncer de mama.....	19
3.3 Uso de prebióticos y probióticos.....	19
3.4Impacto en la mejora de la sociedad de acuerdo con los ODS	21
Objetivo 2: Hambre cero	21
Objetivo 12: consumo responsable.....	21
Resultados y discusión	23
Propuesta nutricional.....	23
Conclusiones	25
Bibliografía	26

Índice de tablas

Tabla 1 Efectos observados en el CCR por los probióticos.....	20
Tabla 2 Propuesta nutricional para portadores sanos con mutaciones de predisposición a cáncer hereditario	24
Tabla 3 frecuencia de consumo recomendada para portadores sanos con mutaciones de predisposición a cáncer hereditario	25

Índice de figuras

Figura 1 Mecanismos de predisposición al cáncer hereditario(Imyanitov, 2023)	7
Figura 2 Principales genes de cáncer hereditario y órganos en riesgo(Imyanitov, 2023)	10
Figura 3 Ruta de desarrollo de adenomas colorrectales y la consecuente progresión a CCR (Biondi et al., 2021)	11
Figura 5 Efectos pro tumorales de la microbiota intestinal (Vivarelli et al., 2019)	16
Figura 6 Efectos antitumorales de la microbiota intestinal (Vivarelli et al., 2019)	17

Índice de abreviaturas

CCR: Cáncer colorrectal

CEI: células epiteliales intestinales

CM: Cáncer de mama

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación

FOS: fructooligosacáridos

GOS: galactooligosacáridos

HNPCC: hereditario no asociado a poliposis

IMC: Índice de Masa Corporal

ISAPP: Asociación Científica Internacional para Probióticos y Prebióticos

MMR: mismatch repair

ODS: Objetivos de Desarrollo Sostenible

OMS: Organización Mundial para la Salud

PAF: poliposis adenomatosa familiar

TOS: trans-galactooligosacáridos

VPN: virus del papiloma humano

Resumen

La microbiota intestinal, constituida por una diversidad de microorganismo, juega un papel crucial en la salud, incluyendo funciones metabólicas, inmunológicas y protectoras contra patógenos. Sin embargo, su alteración o disbiosis ha sido asociado con diversos canceres hereditarios, como el cáncer colorrectal, de mama y ovario. El cáncer colorrectal hereditario incluye el síndrome Lynch y la poliposis adenomatosa familiar, ambos asociados a mutaciones genéticas, como en los genes *MLH1* y *MSH2* en el síndrome de Lynch, que predisponen a la formación de tumores. Mientras que los genes *BRCA1* y *BRCA2* son los más estudiados en relación con el cáncer de mama y ovario hereditario. La relación entre la microbiota y el cáncer hereditario es bidireccional: la microbiota puede influir en la carcinogénesis a través de mecanismo pro-tumorales y antitumorales. Por ejemplo, bacterias como *Helicobacter pylori* y *Escherichia coli* producen toxinas que inducen daño en el ADN y promueven la inflamación crónica. Por otro lado, metabolitos como el butirato y propionato, han demostrado tener efectos antitumorales al inhibir la proliferación celular y promover respuestas inmunitarias contra las células tumorales. Una dieta alta en grasa, azúcares y alimentos procesados aumenta el riesgo de cáncer, mientras que la dieta mediterránea ofrece protección contra varias enfermedades, incluyendo ciertos canceres. Las dietas vegetarianas también tienen propiedades anticancerígenas debido a su alto contenido en antioxidantes. Por lo tanto, la intervención nutricional dirigida a modificar la microbiota podría representar una vía prometedora para la prevención y el manejo del cáncer en pacientes con predisposición genética.

Palabras clave: cáncer colorrectal, microbiota, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer hereditario

Abstract

The gut microbiota, composed of a diversity of microorganisms, plays a crucial role in health, including metabolic, immunological, and protective functions against pathogens. However, its alteration or dysbiosis has been associated with various hereditary cancers, such as colorectal, breast, and ovarian cancer. Hereditary colorectal cancer includes Lynch syndrome and familial adenomatous polyposis, both associated with genetic mutations, such as in the *MLH1* and *MSH2* genes in Lynch syndrome, which predispose individuals to tumor formation. Meanwhile, the *BRCA1* and *BRCA2* genes are the most studied in relation to hereditary breast and ovarian cancer. The relationship between the microbiota and hereditary cancer is bidirectional:

the microbiota can influence carcinogenesis through pro-tumor and anti-tumor mechanisms. For example, bacteria like *Helicobacter pylori* and *Escherichia coli* produce toxins that induce DNA damage and promote chronic inflammation. On the other hand, metabolites like butyrate and propionate have shown antitumor effects by inhibiting cell proliferation and promoting immune responses against tumor cells. A diet high in fat, sugars, and processed foods increases the risk of cancer, while the Mediterranean diet offers protection against various diseases, including certain cancers. Vegetarian diets also have anticancer properties due to their high antioxidant content. Therefore, nutritional intervention aimed at modifying the microbiota could represent a promising avenue for the prevention and management of cancer in patients with a genetic predisposition.

Keywords: colorectal cancer, microbiota, breast cancer, ovarian cancer, hereditary cancer

1. Introducción

1.1 MICROBIOTA INTESTINAL

El término “microbiota intestinal” hace referencia a la población de microorganismos vivos que coloniza el tracto intestinal, principalmente el intestino grueso. Formado principalmente por bacterias, pero también hongos, arqueas, virus y protozoos (Rodríguez Veintimilla & Frías Toral, 2021; Vivarelli et al., 2019). Se estima que la microbiota intestinal engloba entre 500 y 1000 especies de microbianas (Legesse Bedada et al., 2020). El 90 % de estas bacterias son de dos grupos Filos *bacteroidetes* y *firmicutes* (Kvakova, Kamlarova, Stofilova, Benetinova, & Bertkova, 2022; Rodríguez Veintimilla & Frías Toral, 2021), aunque también se encuentran *Actinobacterias* y *Proteobacterias* (Karpiński, Ożarowski, & Stasiewicz, 2022; Kvakova et al., 2022). Su composición es variable a lo largo del tubo digestivo, debido a factores como el pH, niveles de oxígeno...

La microbiota intestinal también varía entre individuos debido a factores como la edad, la dieta y el uso de antibióticos (Wieërs et al., 2020). Desde el momento del nacimiento se observan diferencias en la composición de la microbiota según el tipo de parto (Rodríguez Veintimilla & Frías Toral, 2021). Durante el parto vaginal, el neonato adquiere microorganismos como *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Sneathia spp.* En contraste, en los nacimientos por cesárea predominan especies como *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium spp* (Rodríguez Veintimilla & Frías Toral, 2021).

Las funciones de la microbiota abarcan diversas facetas, destacando su función metabólica, encargada de realizar actividades cruciales como la fermentación y absorción de carbohidratos no digeridos, síntesis de vitaminas, absorción de electrolitos y minerales, modulación de la motilidad intestinal, regulación de la secreción de enterohormonas y participación en el metabolismo de los ácidos biliares (Kim et al., 2019; Rodríguez Veintimilla & Frías Toral, 2021). Adicionalmente, desempeña una función protectora al modular la respuesta inmunitaria, degradar de toxinas y carcinógenos, prevenir la colonización de patógenos. Asimismo, exhibe una función trófica, ejerciendo un efecto beneficioso en los enterocitos (de Sousa, de Sousa, Fontenele, Nogueira, & Freitas, 2020).

1.2 PRINCIPALES SINDROMES DE CANCER HEREDITARIO

Los cánceres hereditarios que más contribuyen a la mortalidad por cáncer son el Cáncer mama y ovario hereditario, así como el Síndrome de Lynch. Aproximadamente el 2 % de la población “sana” presenta variantes patogénicas (VP) asociadas al desarrollo de tumores en órganos y tejidos específicos, con una probabilidad entre el 40% y el 80% de desarrollar cáncer (Imyanitov, 2023).

Una sola mutación en un gen relacionado con el cáncer es generalmente tolerable gracias a los mecanismos de protección celular. Sin embargo, heredar esta mutación

incrementa el riesgo de cáncer al reducir el número de eventos necesarios para su desarrollo, manifestándolo a una edad más temprana (Imyanitov, 2023).

La mayoría de los genes relacionados con síndromes de cáncer hereditario son genes supresores que se transmiten de forma autosómica dominante. Para que causen cáncer, es necesario que ambos alelos sean inactivados. Generalmente, esto ocurre tras una inactivación somática del segundo alelo en el órgano afectado (Imyanitov, 2023) Figura 1. Este mecanismo es característico de los genes supresores de tumores como *BRCA1* y *BRCA2* y los genes de reparación de ADN, mismatch repair (MMR) que contribuyen al desarrollo de cánceres hereditarios sin la inactivación obligatoria de la copia funcional restante.

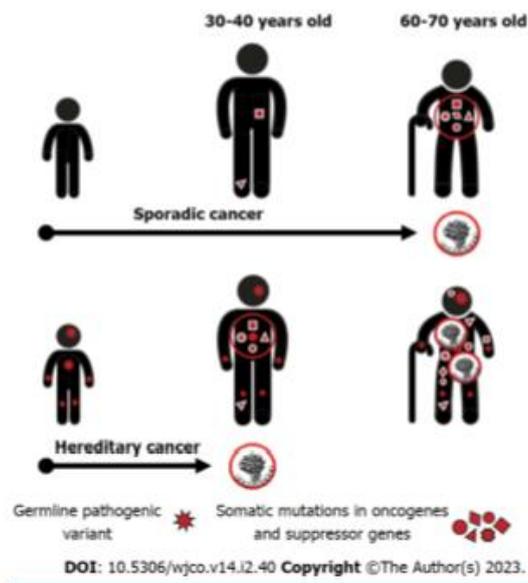


Figura 1 Mecanismos de predisposición al cáncer hereditario(Imyanitov, 2023)

1.2.1 Cáncer colorrectal

Entre los cánceres hereditarios más estudiados en relación con el microbioma, se encuentra el cáncer colorrectal. Artículos recientes establecen una correlación entre la disbiosis en la microbiota y el desarrollo de Carcinoma Colorrectal (CCR) (de Sousa et al., 2020; Karpiński et al., 2022; Kim et al., 2019; Kvakova et al., 2022; Legesse Bedada et al., 2020; Rodríguez Veintimilla & Frías Toral, 2021). El CCR se posiciona como la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial, afectando con mayor frecuencia a hombres que mujeres, especialmente a partir de los 50 años(Karpiński et al., 2022). Se prevén hasta 2.5 millones de nuevos casos para 2035 en todo el mundo (Mori & Pasca, 2021). Aproximadamente, el 5 al 10% de los casos de CCR se consideran de origen hereditario (Grazioso, Brandt, & Djouder, 2019; Hanus et al., 2021; Mori & Pasca, 2021), dividiéndose en dos grandes grupos en función de la presencia o ausencia de pólipos. Los síndromes más comunes a destacar en cada uno de estos dos grupos son el CCR hereditario no asociado a poliposis (HNPCC), también conocido como síndrome de Lynch(Imyanitov, 2023), y la poliposis adenomatosa familiar (PAF) (Mori & Pasca, 2021).

Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch o HNPCC se estima que constituye aproximadamente el 5% de los casos de CCR. Este síndrome se asocia con los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* involucrados en la inactivación de genes de reparación de desajustes de ADN, y en algunos casos también delección en *EPCAM* (Imyanitov, 2023). Las personas afectadas por este síndrome presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer endometrial (CE) o CCR en comparación con la población general, con tasas que oscilan entre el 40% y 60% y para el CE y entre el 40% y 80% para el CCR, respectivamente (Coletta et al., 2020). Además, datos recientes afirman que los pacientes con síndrome de Lynch también desarrollan cáncer de ovario con más frecuencia que la población general. Por lo tanto, se recomienda colonoscopias y endoscopias como fin de reducir el riesgo de muerte por cáncer (Imyanitov, 2023).

Poliposis

El PAF es un síndrome hereditario de CCR autosómico dominante. Este síndrome se caracteriza por un numeroso desarrollo de adenomas colorrectales (Biondi, Basile, & Vacante, 2021). Se debe a una mutación en el cromosoma 5q21, concretamente en el gen de la poliposis adenomatosa del colon *APC* (Mori & Pasca, 2021).

Los individuos afectados manifiestan una notable predisposición, casi del 100%, al desarrollo CCR, con una elevada probabilidad de presentar tumores desmoides, así como cánceres en las regiones gástrica, duodenal, conductos biliares y tiroidea. Además estos pacientes presentan manifestaciones extraintestinales, tales como odontomas diversas anomalías dentales, que incluyen dientes no erupcionados o supernumerarios o la ausencia congénita de dientes (Biondi et al., 2021)

La PAF se relaciona a los genes *APC* y *MUTYH*, los cuales están asociados con diferentes manifestaciones de la enfermedad. El gen *APC* causa poliposis adenomatosa y otras complicaciones extracolónicas. Por otro lado, el gen *MUTYH*, implicado en la reparación de escisión de bases, predispone a poliposis y aumenta el riesgo de diversos cánceres, incluido el de mama. Además, los genes *NTHL1* y *MBD4* también se relacionan con poliposis y cáncer multiorgánico. Al igual que *POLE* y *POLD* (Imyanitov, 2023).

1.2.2 Cáncer de mama y ovario hereditario

Por otro lado, los cambios en la microbiota de los tejidos mamarios e intestinales también se han asociado con el desarrollo de cáncer de mama (CM) (Alvarez-frutos et al., 2023; Mani, 2017; Shively et al., 2018; Vivarelli et al., 2019). En el año 2020 se registraron 2.3 millones de nuevos casos de CM (Łukasiewicz et al., 2021), con aproximadamente 700,000 muertes atribuidas a esta enfermedad, lo que lo convierte en el tipo de cáncer más común en mujeres (Álvarez-Mercado, del Valle Cano, Fernández, & Fontana, 2023).

El cáncer de mama hereditario y el cáncer de ovario están causados fundamentalmente por mutaciones germinales en los genes: *BRCA1* y *BRCA2*. Sin embargo, el cáncer de mama es considerablemente más común que el cáncer de

ovario. Además de *BRCA1* Y *BRCA2*, el cáncer de mama también está relacionado con otros genes como: *PALB2*, *CHECK2*, *ATM* y *TP53*. (Imyanitov, 2023)

Los genes *BRCA1* Y *BRCA2*, que son los principales y más estudiados en esta área, participan en la reparación del ADN de doble cadena mediante recombinación homóloga. Estos genes aportan un riesgo del 70% de padecer CM, y un riesgo del 44% y 17% de padecer cáncer de ovario, respectivamente (Imyanitov, 2023).

Por lo tanto, se recomienda que a los portadores de mutaciones germinales en estos genes consideren someterse a una cirugía preventiva para garantizar mejores resultados en términos de reducción del riesgo de cáncer (Imyanitov, 2023).

El CM se clasifica en 4 subgrupos según la expresión molecular de genes de receptores hormonales: Luminal (luminal A y B), enriquecido en HER2 y tipo basal (Łukasiewicz et al., 2021)

Cáncer de mama luminal

Son tumores positivos para el receptor de estrógeno, representan casi el 70% de los casos. Existen dos subgrupos: el Luminal A, que se caracteriza por un crecimiento lento y un buen pronóstico, con presencia de receptores para estrógenos y/o progesterona y ausencia de HER2. En cambio, el luminal B tiene peor pronóstico, y pueden ser positivos para HER2 y receptores de estrógeno, pero negativos para los receptores de progesterona (Łukasiewicz et al., 2021).

Cáncer de mama enriquecido en HER2

Representa el 10-15% de los CM. Se caracterizan por la alta expresión de HER2 y ausencia de receptores de estrógenos y progesterona. Este tipo de cánceres crecen más rápidos que los luminales (Łukasiewicz et al., 2021).

Cáncer de mama basal (basal-like)

También se conoce como “triple negativo” ya que carece de los receptores de estrógenos, progesterona y HER2. Es el de peor pronóstico y es común en mujeres menores de 40 años afroamericanas (Łukasiewicz et al., 2021).

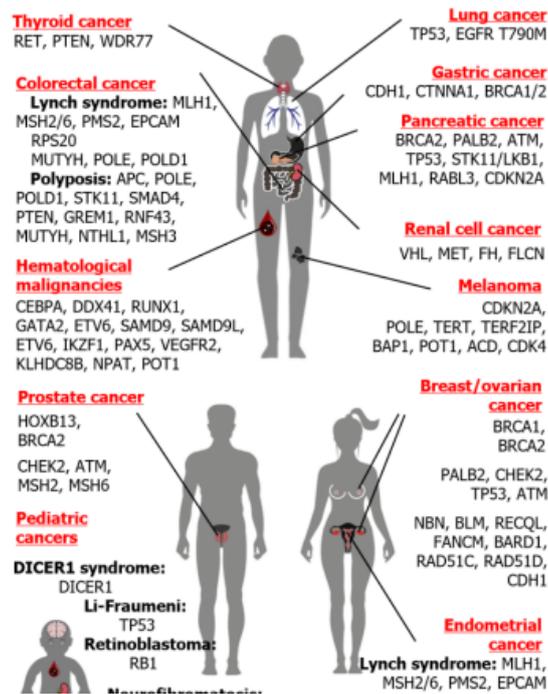


Figura 2 Principales genes de cáncer hereditario y órganos en riesgo (Imyanitov, 2023)

1.3 DISBIOSIS Y CARCINOGENÉISIS

El cáncer resulta de la acumulación de mutaciones espontaneas durante la replicación del ADN, provocadas por errores aleatorios durante la multiplicación de las células, exposición de carcinógenos (como los rayos ultravioletas del sol, el humo del tabaco o el virus de papiloma humano (VPN) y predisposición genética (Legesse Bedada et al., 2020; Rodríguez Veintimilla & Frías Toral, 2021; Vivarelli et al., 2019).

La alteración en la composición y/o funciones de los microorganismos que conforman la microbiota se denomina disbiosis (Kim et al., 2019; Rodríguez Veintimilla & Frías Toral, 2021; Vivarelli et al., 2019) y se ha relacionado con el desarrollo de cáncer, afectando la inflamación y la producción de radicales libres (Álvarez-Mercado et al., 2023; Biondi et al., 2021; de Sousa et al., 2020). Esta inflamación crónica afecta a la formación y crecimiento de adenomas y CCR (Pasanisi et al., 2019), además de impedir la absorción de nutrientes específicos. Esta relación entre el cáncer y la microbiota es bidireccional (Vivarelli et al., 2019).

1.3.1 Microbiota y cáncer colorrectal

Se ha observado una relación significativa de pacientes con CCR y un aumento de la concentración de *Fusobacterium nucleatum*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus gallolyticus*, *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis* en la microbiota intestinal (de Sousa et al., 2020; Kvakova et al., 2022). Adicionalmente, se distingue entre “bacterias conductoras” y “bacterias pasajeras”. Las “bacterias conductoras”, como *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* y *Enterococcus faecalis* están asociadas con la fase de iniciación tumoral. Por otro lado, las “bacterias pasajeras”, como *Fusobacterium*

nucleatum y *Streptococcus gallolyticus*, están relacionadas asociadas con el desarrollo del tumor (Kvakova et al., 2022).

En contraste, se ha demostrado que *Faecalibacterium prausnitzii*, una bacteria productora de butirato, junto con *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium spp.*, *Clostridium spp.* y *Streptococcus thermophilus* posee actividad anticancerígena específica en el CCR. Esta actividad se atribuye a sus propiedades antiinflamatorias y su capacidad para mantener la integridad de la mucosa intestinal (de Sousa et al., 2020; Kvakova et al., 2022).

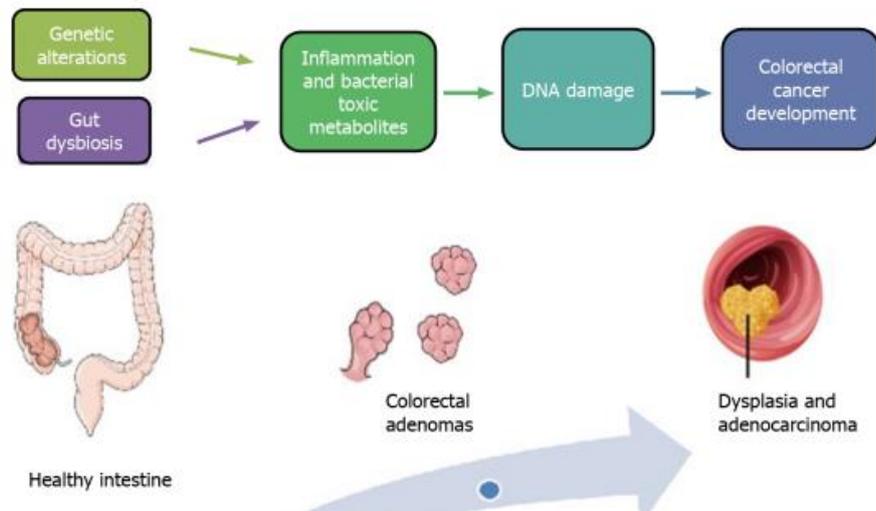


Figura 3 Ruta de desarrollo de adenomas colorrectales y la consecuente progresión a CCR (Biondi et al., 2021)

LYNCH

Los pacientes con síndrome de Lynch presentan una mayor presencia de *bacteroidetes* y una menor presencia de *firmicutes* tanto en paciente con CCR, como cáncer de endometrio y ovario. Estudios recientes sugieren que los *bacteroides* podrían aumentar el riesgo de padecer cánceres ginecológicos, debido a un aumento sistemático de los niveles de estrógenos por estas bacterias (de Sousa et al., 2020; Gonzalez, Kapila, Melendez-Rosado, Liang, & Castro-Pavia, 2021).

POLIPOSIS

Estudios han encontrado colonias de *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis* en pacientes con PAF. Además, la disbiosis de estas células se relacionó con lesiones de la barrera de la mucosa, inflamación y activación de la vía WNT, lo que provoca adenomas. (Biondi et al., 2021). Sin embargo, hay falta de estudios en pacientes con predisposición a PAF y microbiota.

1.3.2 Microbiota y cáncer de mama

Algunos estudios demuestran que la microbiota intestinal está relacionada con el CM. Una de las explicaciones encontradas es que estas bacterias intestinales influyen en la “desconjugación” de estrógenos en el intestino para su reabsorción o liberación en la sangre, produciendo metabolitos estrogénicos que pueden aumentar el riesgo de desarrollar CM (Mani, 2017). Además, varios estudios sugieren que la disbiosis del

tejido mamario podría ser un posible inductor del CM (Shively et al., 2018). Se ha observado que los tumores malignos de mama tienen menor abundancia de *Lactobacillus* en comparación con los benignos, lo que sugiere que *Lactobacillus* puede actuar como un regulador negativo del CM (Shively et al., 2018).

Las bacterias presentes en la piel tienen acceso directo a los conductos mamarios a través del pezón, lo que implica la presencia de bacterias de los grupos *Staphylococcus epidermidis* y *Micrococcus luteus* en el tejido mamario (Alvarez-frutos et al., 2023). En comparación con otros tipos de cáncer, el CM presenta una microbiota más rica y diversa (Nejman et al., 2020).

Investigaciones recientes han revelado el papel de bacterias específicas como *Listeria fleischmannii* y *Haemophilus influenza* en la progresión del cáncer de mama. *Listeria fleischmannii* se asocia con la transición epitelial-mesenquimal, mientras que *Haemophilus influenza* con el crecimiento tumoral, la progresión del ciclo celular, la señalización de E2F y el ensamblaje del huso mitótico. Por otro lado, *Bacteroides fragilis* y *Fusobacterium nucleatum*, están implicadas en el proceso de metástasis (Alvarez-frutos et al., 2023). Otros estudios han encontrado que las mujeres con cáncer de mama presentan concentraciones elevadas de *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus*, *Listeria welshimeri* y *Propionibacterium* en comparación con aquellas sin la enfermedad (Shively et al., 2018). Además, se ha demostrado que la dieta no solo influye en la diversidad microbiana intestinal, afectando el riesgo, la morbilidad y la mortalidad en diversos tipos de cáncer (De Almeida, De Camargo, Russo, & Amedei, 2019), sino que también modula la microbiota específica de la glándula mamaria (Shively et al., 2018).

Por último, es importante destacar que la microbiota intestinal puede interactuar con algunos tratamientos contra el cáncer, como Trastuzumab, que se utiliza en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo (Di Modica et al., 2021).

Justificación

En esta revisión se sintetizan las implicaciones de la microbiota intestinal en los procesos de carcinogénesis, destacando su relevancia en el contexto de cánceres hereditarios, particularmente en cáncer de mama y ovario y colorrectal. Se plantea la posibilidad de intervenir nutricionalmente en estos casos para modular la microbiota y, por ende, influir en el desarrollo y progresión del cáncer.

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo de fin de grado es evaluar el estado actual de los conocimientos sobre las implicaciones de la microbiota intestinal en los procesos de carcinogénesis, destacando su relevancia en el contexto de cánceres hereditarios.

Objetivos específicos

- Describir la composición de la microbiota intestinal y su relevancia en procesos cancerígenos
- Establecer una relación entre el aumento y/o disminución de ciertas poblaciones bacterianas con un mayor riesgo de cáncer
- Definir una intervención dietética en portadores sanos con mutaciones de predisposición a cáncer hereditario

2. Materiales y método

Este Trabajo de Fin de grado se basa en una revisión bibliográfica. Se ha realizado una búsqueda de la literatura publicada en PubMed y Dialnet usando terminología MESH relacionada con microbiota intestinal y cáncer hereditario empleando operadores booleanos. Se han seleccionados aquellos artículos con un mayor peso en relación con el tema elegido, tanto en inglés, como en español y publicados entre los años 2016 y 2024.

3. Desarrollo

3.1 Microbiota y Carcinogénesis

3.1.1 Microbiota como promotora de tumores

Los patógenos bacterianos pueden ejercer una influencia negativa significativa sobre las funciones intestinales y el sistema inmunológico, lo que conduce al desarrollo de tumores (Rodríguez Veintimilla & Frías Toral, 2021). Se estima que aproximadamente el 20% de la tumorigénesis está impulsada por estos microorganismos patógenos (Vivarelli et al., 2019). Esta disbiosis se ha asociado directamente con el crecimiento tanto de tumores locales como distantes (Álvarez-Mercado et al., 2023; Rodríguez Veintimilla & Frías Toral, 2021; Vivarelli et al., 2019). Figura 4

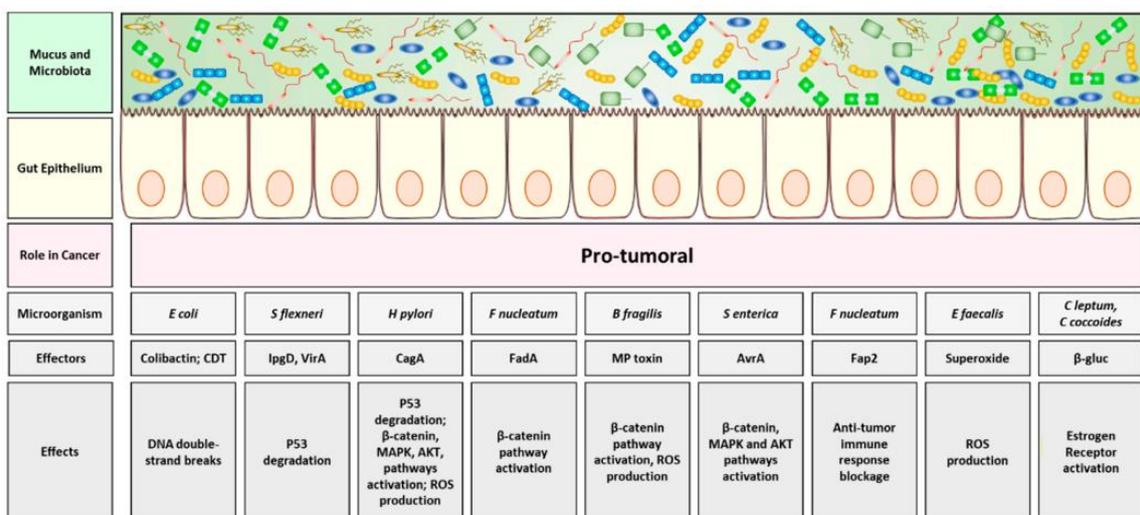
Los patógenos liberan toxinas que inducen roturas en el ADN, generando inestabilidad genómica y promoviendo la iniciación y progresión tumoral en células predispuestas. Algunas bacterias como *Helicobacter pylori* y su metabolito, la proteína CagA, incluso están incluidos entre los cancerígenos de clase I según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Rodríguez Veintimilla & Frías Toral, 2021; Vivarelli et al., 2019). Esta bacteria, al igual que *Shigella flexneri*, induce la degradación del gen supresor tumoral p53 en las células epiteliales (Álvarez-Mercado et al., 2023). Asimismo, bacterias como *Escherichia coli*, producen colibactina y toxina distensora citolítica (CDT), que causan roturas en la doble cadena de ADN, facilitando la detención transitoria del ciclo celular, lo que favorece la aparición de mutaciones genéticas y, en última instancia, el desarrollo de tumores (Álvarez-Mercado et al., 2023; Rodríguez Veintimilla & Frías Toral, 2021; Vivarelli et al., 2019).

Además de influir directamente la tumorigénesis, los patógenos también pueden afectar de manera indirecta generando estrés oxidativo, inflamación aumentada, desequilibrios hormonales o inhibición de la respuesta inmune. Por ejemplo, *Helicobacter pylori* o *Bacteroides fragilis* pueden activar la espermina oxidasa (Álvarez-Mercado et al., 2023; Karpiński et al., 2022), mientras que *Enterococcus faecalis* produce superóxido extracelular (Vivarelli et al., 2019), ambos eventos que aumentan el estrés oxidativo, y por ende, la probabilidad de mutaciones en el ADN celular. Figura 4. Además, algunas bacterias pueden intervenir en el metabolismo de las hormonas, mediante mecanismos como el estroboloma y androboloma, genes microbianos responsables del metabolismo de estrógenos y andrógenos respectivamente (Álvarez-Mercado et al., 2023; Karpiński et al., 2022). Por ejemplo, *Clostridium leptum* y *Clostridium coccoides*, que secretan la enzima β -glucuronidasa, facilitando la activación de receptores de estrógeno y promoviendo así la proliferación celular en tejidos que responden a estrógenos, como la mama y el endometrio. Este aumento en los niveles de estrógeno circulantes se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama (Vivarelli et al., 2019). Sin embargo, el principal mecanismo oncogénico de la microbiota es la inflamación crónica, no solo de forma local, también en órganos remotos. Se produce

un aumento de la proliferación celular, que, combinada con un fallo de apoptosis, resulta en un proceso de carcinogénesis. Son ejemplos de este mecanismo *Fusobacterium nucleatum*, a través de la vía NF-κB y *Bacteroides fragilis*, un patógeno oportunista (Álvarez-Mercado et al., 2023; de Sousa et al., 2020; Karpiński et al., 2022). Además, *Fusobacterium nucleatum* también tiene la capacidad de inhibir a las células Natural Killer (NK), lo que afecta negativamente a la respuesta inmunitaria (Vivarelli et al., 2019). (Figura 4)

Por último, algunos metabolitos de las bacterias mediante mecanismos de metilación de ADN, modificación de histonas, y ARN no codificante, es decir, mecanismos que regulan la expresión genética sin cambiar la secuencia de nucleótidos. Un ejemplo es el butirato, que inhibe las enzimas con actividad de histona desacetilasa (HDAC) (Álvarez-Mercado et al., 2023)

No está completamente claro si los cambios en la microbiota contribuyen al desarrollo del cáncer o si son consecuencia del mismo. Además, el microbioma del paciente puede influir en la respuesta al tratamiento, así como el tratamiento puede modular el microbioma (Álvarez-Mercado et al., 2023).



Mucus and Microbiota	Gut Epithelium									
	Pro-tumoral									
Microorganism	<i>E coli</i>	<i>S flexneri</i>	<i>H pylori</i>	<i>F nucleatum</i>	<i>B fragilis</i>	<i>S enterica</i>	<i>F nucleatum</i>	<i>E faecalis</i>	<i>C leptum, C coccoides</i>	
Effectors	Colibactin; CDT	IpgD, VirA	CagA	FadA	MP toxin	AvrA	Fap2	Superoxide	β-gluc	
Effects	DNA double-strand breaks	P53 degradation	P53 degradation; β-catenin, MAPK, AKT, pathways activation; ROS production	β-catenin pathway activation	β-catenin pathway activation, ROS production	β-catenin, MAPK and AKT pathways activation	Anti-tumor immune response blockage	ROS production	Estrogen Receptor activation	

Figura 4 Efectos pro tumorales de la microbiota intestinal (Vivarelli et al., 2019)

3.1.2 Microbiota como supresora de tumores

Por el otro lado, la microbiota, mediante mecanismos de estimulación de la producción de moco por parte de las células epiteliales intestinales (CEI) y estimulación de la secreción de inmunoglobulina A por células del sistema inmunitario, fortaleciendo así la barrera intestinal (Álvarez-Mercado et al., 2023). (Figura 5)

Asimismo, a través de mecanismos de exclusión competitiva, la microbiota impide que microorganismos patógenos se adhieran a la mucosa intestinal. (Álvarez-Mercado et al., 2023; de Sousa et al., 2020)

Además de estos efectos protectores, ciertos metabolitos derivados de los microorganismos de la microbiota tienen una actividad antitumoral directa. Por ejemplo, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) producidos por la *Propionibacteria*, como el butirato y el propionato, exhiben esta capacidad al inhibir las histonas desacetilasas en las células tumorales de CCR y linfoma (Kim et al., 2019; Legesse Bedada et al., 2020; Rodríguez Veintimilla & Frías Toral, 2021; Wieërs et al., 2020). Asimismo, varios probióticos han demostrado potencial actividad antineoplásica. Por ejemplo, *Lactobacillus casei*, que secreta el metabolito ferricromo, el cual puede inducir la apoptosis en células tumorales mediante la activación de la vía JNK. (de Sousa et al., 2020; Vivarelli et al., 2019) Figura 5

Otros metabolitos pueden estimular respuestas inmunitarias contra la tumorigénesis de manera indirecta. Algunos probióticos, como el lipopolisacárido bacteriano (LPS), activan el receptor tipo toll 4, lo que a su vez promueve la respuesta mediada por células T contra las células cancerosas (Álvarez-Mercado et al., 2023; Rodríguez Veintimilla & Frías Toral, 2021; Vivarelli et al., 2019). Además, se ha observado que los *Lactobacillus* también están asociados con la estimulación de la inmunidad a través de diversos mecanismos, incluyendo la activación de las células asesinas naturales (NK), las células dendríticas (CD) o la respuesta de los linfocitos T helper 1 (TH1) (Rodríguez Veintimilla & Frías Toral, 2021) Además, compuestos como la piridoxina pueden activar la inmunovigilancia antitumoral (Vivarelli et al., 2019).

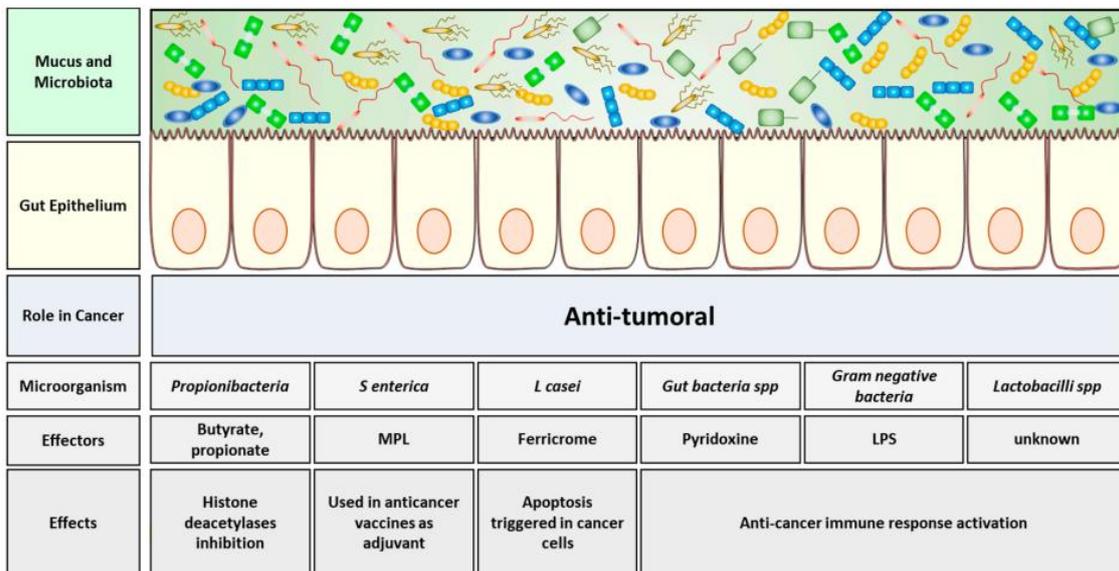


Figura 5 Efectos antitumorales de la microbiota intestinal (Vivarelli et al., 2019)

3.2 Dieta, microbiota y cáncer hereditario

La tendencia actual en el consumo de alimentos en los países desarrollados se caracteriza por una preferencia hacia productos ricos en grasas, azúcares y alimentos procesados, la cual está relacionada con un incremento en el riesgo de tumorigénesis.

La dieta mediterránea se ha reconocido ampliamente como una de las más saludables (Willett et al., 1995). Se ha demostrado que esta dieta ejerce un efecto protector contra enfermedades, cardiovasculares, metabólicas, y algunos cánceres, incluyendo el CM (Shively et al., 2018). Además de disminuir los marcadores gastrointestinales de inflamación, como la proteína C reactiva y la citoquinas proinflamatorias (Biondi et al., 2021; Pasanisi et al., 2019). Se caracteriza por el consumo de cereales, legumbres, nueces, verduras y frutas, pescado o marisco, carne blanca, huevos y ocasionalmente lácteos (preferiblemente bajos en grasa) y pequeñas aves (Almanza-Aguilera et al., 2023; Pasanisi et al., 2019), el aceite de oliva constituye la principal fuente de lipídica para cocinar (Almanza-Aguilera et al., 2023; Willett et al., 1995).

Por otra lado, la evidencia respalda que una dieta vegetariana posee propiedades anticancerígenas (De Almeida et al., 2019) debido a su alto contenido en frutas y verduras. Estos alimentos contienen antioxidantes que ayudan a eliminar los radicales libres y a prevenir el daño al ADN, lo que contribuye a reducir el riesgo de cáncer (De Almeida et al., 2019). Por el contrario, la carne procesada ha sido clasificada por la OMS la clasifica como Carcinógeno del grupo 1 (Łukasiewicz et al., 2021).

El impacto calórico de la dieta también ha sido estudiado en relación con sus efectos anticancerígenos mostrando que la reducción en la ingesta calórica puede ser beneficiosa. La obesidad y el sobrepeso son claros factores cancerígenos (De Almeida et al., 2019; Wieërs et al., 2020), vinculados con inflamación crónica debido a la liberación de factores proinflamatorios, como IFN- γ , TNF- α y IL-1 β por el tejido adiposo (De Almeida et al., 2019). Además la resistencia a la insulina por la obesidad, favorece el metabolismo glucolítico en células cancerosas (De Almeida et al., 2019).

3.2.1 Dieta y cáncer colorrectal

La dieta desempeña un papel fundamental en la iniciación, progresión y prevención del CCR (De Almeida et al., 2019), influenciado significativamente la composición y comportamiento de la microbiota, así como los mecanismo directos de señalización celular, apoptosis, inflamación y regulación del sistema inmunológico (De Almeida et al., 2019). El excesivo consumo de grasa (Yang et al., 2022) azúcar, carne procesada y proteínas de origen animal (De Almeida et al., 2019; Grazioso et al., 2019; Hanus et al., 2021; Hoedjes et al., 2023; Kvakova et al., 2022), junto con la baja ingesta de ácidos grasos omega 3 y vitamina D (Kvakova et al., 2022) se han asociado con un mayor riesgo de CCR. Asimismo, una baja actividad física y un elevado Índice de Masa Corporal también incrementan este riesgo (Grazioso et al., 2019; Hoedjes et al., 2023; Yang et al., 2022). Mientras que los alimentos altos en cereales integrales, fibra, vitaminas, productos lácteos y calcio se han relacionado con un menor riesgo de CRC (Grazioso et al., 2019; Hoedjes et al., 2023; Kvakova et al., 2022)

También en están en actual estudio relaciones con minerales y vitaminas como el calcio, folatos y la vitamina D (Grazioso et al., 2019), además del Zinc y selenio (De Almeida et al., 2019), que se cree que reduce el riesgo de CCR.

3.2.1.1 Alimentación en Poliposis Adenomatosa Familiar

Como medida preventiva para el CCR, los pacientes con FAP a menudo se someten a colectomía profiláctica antes de los 40 años. Numerosas intervenciones, como endoscopias, pueden afectar la frecuencia de la defecación y provocar un estómago hinchado (Pasanisi et al., 2019), lo cual influye en la dieta del paciente.

Estudios demuestran la eficacia de la dieta mediterránea en pacientes con FAP, al reducir la inflamación intestinal, mejorar la función intestinal y la progresión de la enfermedad (Biondi et al., 2021; Pasanisi et al., 2019). Además, la disminución de lactosa y azúcares refinados, junto con el uso de prebióticos y probióticos, han demostrado disminuir el número de episodios de diarrea (Pasanisi et al., 2019).

3.2.1.2 Alimentación en el síndrome de Lynch

IMC elevados están relacionados con mayor riesgo de CCR en hombres con síndrome de Lynch (Hoedjes et al., 2023). Algunos estudios sugieren el consumo de alimentos ricos en fitoestrógenos, como las legumbres, podrían equilibrar los niveles hormonales y reducir cánceres ginecológicos asociados.

3.2.2 Dieta y cáncer de mama

Además de influir en la microbiota intestinal, la dieta también afecta la microbiota del tejido mamario. Un IMC elevado no solo aumenta la probabilidad de desarrollar CM y endometrio (Hoedjes et al., 2023), sino que también se asocia con tasas más altas de metástasis, tumores agresivos y mayores tamaños tumorales, lo que sugiere un incremento en la mortalidad y las tasas de recaída, especialmente en mujeres premenopáusicas (Łukasiewicz et al., 2021). De hecho, la restricción calórica, definida como una reducción del 30% al 60% de los requerimientos calóricos diarios sin desnutrición, se sabe que prolonga la vida saludable con efectos anticancerígenos, siendo particularmente efectiva en la reducción de la incidencia, tamaño y propagación del cáncer de mama (De Almeida et al., 2019). Una dieta rica en vegetales, frutas, legumbres, granos enteros y proteínas magras se ha asociado con la prevención y el menor riesgo de cáncer de mama (Łukasiewicz et al., 2021).

El consumo de alcohol también está relacionado con el desarrollo de CM positivos, debido a su capacidad para aumentar los niveles de estrógenos (Łukasiewicz et al., 2021)

Otros productos con supuesta actividad anticancerígena en el CM incluyen el té verde y los curcuminoides, aunque estos efectos se han observado únicamente en estudios in vitro (Łukasiewicz et al., 2021).

3.3 Uso de prebióticos y probióticos

La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial para la Salud (OMS) definen los probióticos como "microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del huésped". La introducción de bacterias beneficiosas en la microbiota intestinal promueve la reversión de la disbiosis (Kim et al., 2019), mejora la

integridad de la barrera intestinal (Kvakova et al., 2022) y reduce la inflamación (Wieërs et al., 2020).

Los probióticos retrasan la formación de tumores e inhiben la proliferación de células cancerosas (Legesse Bedada et al., 2020). Entre los probióticos más comunes se encuentran el *Lactobacillus spp.*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium spp.* y *Enterococcus* (Kvakova et al., 2022; Wieërs et al., 2020), junto con levaduras como *Saccharomyces boulardii*, reconocidas también como probióticos (Legesse Bedada et al., 2020; Wieërs et al., 2020). Estos microorganismos se encuentran de naturalmente en alimentos fermentados como el yogur, el kéfir y el kimchi, pero también están disponibles en forma de suplementos o alimentos fortificados (Legesse Bedada et al., 2020).

Numerosos estudios sugieren que la ingestión de ciertos probióticos por vía oral puede influir en la tumorigénesis, particularmente en el CCR (Kim et al., 2019; Kvakova et al., 2022; Legesse Bedada et al., 2020; Shively et al., 2018), como se resume en la Tabla 1. Las levaduras probióticas también pueden utilizarse como prevención y tratamiento del CCR (Legesse Bedada et al., 2020).

Probióticos utilizados	Efectos en el cáncer	Efectos en la microbiota
<i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Recuperación más rápida, mejor función intestinal post operatorio (Kvakova et al., 2022) - Equilibrio Th1, th2 (Wieërs et al., 2020), - Inhibidores de crecimiento, pro-apoptóticos y antiproliferativos (Legesse Bedada et al., 2020) - Estimula NK, Th1 (Legesse Bedada et al., 2020) 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ <i>Bifidobacterium</i>, <i>Akkermansia</i>, <i>Parabacteroides</i>, <i>Veillonella</i>, <i>Lactobacillus</i>, <i>Erysipelatoclostridium</i> ↓ <i>Prevotella</i>, <i>Alloprevotella</i>, <i>Fusobacterium</i> y <i>Porphyromonas</i>
<i>B. longum</i>	-Disminución inflamación, recuperación acelerada, reducción complicaciones e infecciones postoperatorias (Kvakova et al., 2022)	<ul style="list-style-type: none"> ↑ <i>Actinobacteria</i> ↓ <i>Firmicutes</i>
<i>C. butyricum</i> y <i>B. mesentericus</i>	-Complicaciones postoperatorias menor (Kvakova et al., 2022)	↑ <i>Bifidobacterium</i>

Tabla 1 Efectos observados en el CCR por los probióticos

Además, se han demostrado efectos adicionales en el CM (Legesse Bedada et al., 2020; Shively et al., 2018), evidenciándose que *Lactobacillus acidophilus* puede llegar a la glándula mamaria y tener efectos anticancerígenos (Jiménez et al., 2008).

Se recomienda su uso en combinación con terapias estándar, como la quimioterapia, cirugía, o radioterapia (Legesse Bedada et al., 2020), así como después de estos tratamientos para restaurar la microbiota intestinal (Rodríguez Veintimilla & Frías Toral, 2021).

Los prebióticos se define según la Asociación Científica Internacional para Probióticos y Prebióticos (ISAPP) como “un ingrediente selectivamente fermentado que produce cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal,

confiriendo así beneficios a la salud del huésped”, incluyen los fructooligosacáridos (FOS), galactooligosacáridos (GOS) y trans-galactooligosacáridos (TOS) (Davani-Davari et al., 2019). Los prebióticos también han observado beneficios en cuanto al CCR, aumentando las concentraciones de bacterias antitumorales-beneficiosas, como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcaceae* y *Roseburia* (Biondi et al., 2021) y los ácidos grasos de cadena corta producidos en la fermentación (Davani-Davari et al., 2019; Legesse Bedada et al., 2020)

El concepto emergente de “postbióticos”, definido por la ISAPP como “preparaciones de macroorganismos inanimados y/o sus componentes que confieren un beneficio para la salud del huésped”. Incluye metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta, células microbianas inactivas y componentes celulares (Kvakova et al., 2022). Estos postbióticos podrían ser una alternativa más que los probióticos y también han sido asociados con efectos anticancerígenos en el CCR (Kvakova et al., 2022)

Cabe destacar que aun así la evidencia clínica es limitada y podrían existir posibles efectos secundarios que requieran mayor investigación.

3.4 Impacto en la mejora de la sociedad de acuerdo con los ODS

El cáncer hereditario y la microbiota intestinal poseen significativas implicaciones para la salud pública y el bienestar social. La integración de esta investigación con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de las Naciones Unidas, orientadas hacia la igualdad y la inclusión, es fundamental para promover una sociedad más saludable y sostenible.

Los ODS fueron establecidos en 2015 con el propósito de eliminar la pobreza, proteger el planeta y asegurar la prosperidad para todos (Truby, 2023). Forman parte de la Agenda para el Desarrollo Sostenible de 2030, compuesta por 17 objetivos diseñados para un futuro más justo y sostenible (McInnes, 2018). Este trabajo se centrará específicamente en el Objetivo 2 y el Objetivo 12.

Objetivo 2: Hambre cero

Se prevé que, en 2030, 600 millones de personas enfrentaran hambruna debido a diversos factores como los altos precios de los alimentos, conflictos, crisis climática, inseguridad civil, aumento del coste de vida... La dieta mediterránea como una posible solución, debido a su bajo coste con alimentos de origen vegetal disponibles en todas partes del mundo (Grosso, Mateo, Rangelov, Buzeti, & Birt, 2020; Medori et al., 2023), además de tener menos impacto en el cambio climático debido a su menor consumo de carne.

Objetivo 12: consumo responsable

La Naciones Unidas reclaman que nuestro planeta se está quedando sin recursos, pero el índice de población sigue creciendo. Aproximadamente el 30% de la comida producida es perdida o desechada. Por lo que es necesario cambiar nuestros hábitos de consumo. La Naciones Unidas presentan 2 cambios: reducir los residuos generados,

pensar lo que se compra y eligiendo la opción más sostenible. Algunos estudios han observado que un mayor consumo de frutas, verduras, alimentos enriquecidos en fibra y el otras fuentes de proteína, como la proteína de levadura, puede contribuir a sistemas alimentarios sostenibles (Sadiq et al., 2024). Elegir productos locales y pocos procesaos ayuda a disminuir el uso de envases y energía (Medori et al., 2023).

Resultados y discusión

Propuesta nutricional

En base a lo explicado anteriormente y teniendo en cuenta las consideraciones mencionadas, se presenta una propuesta nutricional adaptada para portadores sanos con mutaciones de predisposición a cáncer hereditario. Esta propuesta se centra en aumentar la población de bacterias beneficiosas y disminuir las promotoras de tumores.

Siguiendo los principios de una dieta mediterránea, se ha diseñado un ejemplo de menú junto con una tabla de frecuencia de consumo de alimentos.

Para el ejemplo de menú:

*Se usará el aceite de oliva como aceite para cocinar

*Algunos síndromes, como el PAF, pueden beneficiarse de una dieta libre de lactosa (Pasanisi et al., 2019). Por esta razón, se ha optado por el uso de productos sin lactosa. Aunque el yogur y kéfir contienen lactosa, la mayoría de la población los tolera mucho mejor que la leche.

*Aunque la dieta incluye alimentos prebióticos y probióticos, se recomienda una suplementación oral, ya que numerosos estudios han demostrado beneficios significativos con esta práctica (Biondi et al., 2021; Davani-Davari et al., 2019; Jiménez et al., 2008; Kim et al., 2019; Kvakova et al., 2022; Legesse Bedada et al., 2020; Pasanisi et al., 2019; Rodríguez Veintimilla & Frías Toral, 2021; Shively et al., 2018)

	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
Desayuno	-Kéfir con avena -Naranja -Leche semidesnatada sin lactosa con cacao puro	-Tostadas de pan integral con tomate -Plátano -Leche semidesnatada sin lactosa con cacao puro	-Kéfir con avena -Kiwi -Leche semidesnatada sin lactosa con cacao puro	-Tostadas de pan integral con tomate -Plátano -Leche semidesnatada sin lactosa con cacao puro	-Kéfir con avena -Piña -Leche semidesnatada sin lactosa con cacao puro	-Tostadas de pan integral con tomate -Pera -Leche semidesnatada sin lactosa con cacao puro	-Tostadas con revuelto de huevos -Melocotón -Leche semidesnatada sin lactosa con cacao puro
Almuerzo	Té verde y yogur	Té verde y yogur	Té verde y yogur	Té verde y yogur	Té verde y yogur	Té verde y yogur	Té verde y yogur
Comida	-Espaguetis con pesto -Pechuga de pollo a la plancha con guarnición de ensalada -Pan -Plátano	-Estofado de alubias -Filete de ternera con grelos -Pan -Pera	-Patatas a la bilbaína -Hamburguesa de lentejas -Pan -Manzana	-Coliflor con patatas y zanahoria -Guiso de conejo -Pan -Naranja	-judías verdes al ajillo con patata -Berenjena rellena -Pan -Uvas	-Paella de verduras -Pan -Manzana	-Garbanzos a la piriñaca - Verduras salteadas -Pan -Ciruela
Merienda	Manzana	Fresas	Melocotón	Ciruela	Melón	Naranja	Fresas
Cena	-Pure de calabaza y zanahoria -Merluza en salsa verde -Pan -Yogur	-Purrusalda -Dorada al horno -Pan -Yogur	-Sopa de fideos -Tortilla francesa con guarnición de ensalada -Pan -Yogur	-Pure de calabacín -Bacalao al horno -Pan -Yogur	-Sopa de verduras -Salmon a la naranja y Espárragos -Pan -Yogur	-Ensalada de pasta - Parrillada vegetal -Pan -Yogur	-Pure de espinacas -Rollitos de calabacín rellenos -Pan -Yogur

Tabla 2 Propuesta nutricional para portadores sanos con mutaciones de predisposición a cáncer hereditario

Grupo de alimento	Frecuencia de consumo recomendada	Raciones
Hortalizas (tanto en crudo como cocinadas)	2-4 raciones al día	150-200g
Frutas	3-5 raciones al día	120-200g
Cereales (preferiblemente integrales)	4-6 raciones al día	40-60g pan 60-80g pasta
Leches y derivados	3-5 raciones al día	200-250ml leche 125g yogur
Carne (preferiblemente carnes magras y aves)	2-3 raciones a la semana	100-125g
Pescado	2-4 raciones por semana	125-150g
Huevos	2-4 raciones por semana	53-63g
Legumbres	2-4 raciones a la semana	50-60g
Aceite de oliva	Diario	10ml

Tabla 3 frecuencia de consumo recomendada para portadores sanos con mutaciones de predisposición a cáncer hereditario

Conclusiones

- La dieta mediterránea junto con el uso de prebióticos y probióticos puede contribuir a la prevención de aparición del cáncer en portadores sanos con mutaciones en genes que predisponen a Cáncer de mama y ovario hereditario y Síndrome de Lynch.
- La propuesta de intervención nutricional supone una opción preventiva adicional a las medidas profilácticas destinadas a portadores sanos.
- Las cepas de bacterias que se busca disminuir: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium coccoides*, *Clostridium leptum*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum*, *Helicobacter pylori*, *Listeria welshimeri*, *Propionibacterium*, *Shigella flexneri*, *Staphylococcus* y *Streptococcus gallolyticus*.
- Por otro lado, cepas de bacterianas que interesan aumentar: *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium mesentericus*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Faecalibacterium spp.*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus spp.*, *Propionibacterium* y *Streptococcus thermophilus*.
- La propuesta de intervención nutricional se ajusta a los objetivos 2 y 12 de mejora de la sociedad definidos por la ODS.

Bibliografía

- Almanza-Aguilera, E., Cano, A., Gil-Lespinard, M., Burguera, N., Zamora-Ros, R., Agudo, A., & Farràs, M. (2023). Mediterranean diet and olive oil, microbiota, and obesity-related cancers. From mechanisms to prevention. *Seminars in Cancer Biology*, 95(July), 103–119. <https://doi.org/10.1016/j.semcan.2023.08.001>
- Alvarez-frutos, L., Barriuso, D., Duran, M., Infante, M., Kroemer, G., Palacios-ramirez, R., & Senovilla, L. (2023). *Multimiomics insights on the onset, progression, and metastatic evolution of breast cancer*. (December), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1292046>
- Álvarez-Mercado, A. I., del Valle Cano, A., Fernández, M. F., & Fontana, L. (2023). Gut Microbiota and Breast Cancer: The Dual Role of Microbes. *Cancers*, 15(2). <https://doi.org/10.3390/cancers15020443>
- Biondi, A., Basile, F., & Vacante, M. (2021). Familial adenomatous polyposis and changes in the gut microbiota: New insights into colorectal cancer carcinogenesis. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 13(6), 495–508. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i6.495>
- Coletta, A. M., Peterson, S. K., Gatus, L. A., Krause, K. J., Susan, M., Gilchrist, S. C., ... Basen-, K. (2020). *HHS Public Access*. 18(4), 399–420. <https://doi.org/10.1007/s10689-019-00135-7>.Energy
- Davani-Davari, D., Negahdaripour, M., Karimzadeh, I., Seifan, M., Mohkam, M., Masoumi, S. J., ... Ghasemi, Y. (2019). Prebiotics: Definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*, 8(3), 1–27. <https://doi.org/10.3390/foods8030092>
- De Almeida, C. V., De Camargo, M. R., Russo, E., & Amedei, A. (2019). Role of diet and gut microbiota on Colorectal cancer immunomodulation. *World Journal of Gastroenterology*, 25(2), 151–162. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i2.151>
- de Sousa, D. J. M., de Sousa, L. L. C., Fontenele, L. C., Nogueira, T. R., & Freitas, B. de J. e. S. de A. (2020). Gut microbiota in colorectal cancer: Evidence from observational studies. *Revista Chilena de Nutricion*, 47(6), 1009–1017. <https://doi.org/10.4067/S0717-75182020000601009>
- Di Modica, M., Gargari, G., Regondi, V., Bonizzi, A., Arioli, S., Belmonte, B., ... Tagliabue, E. (2021). Gut microbiota condition the therapeutic efficacy of trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *Cancer Research*, 81(8), 2195–2206. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1659>
- Gonzalez, A., Kapila, N., Melendez-Rosado, J., Liang, H., & Castro-Pavia, F. (2021). An Evaluation of the Fecal Microbiome in Lynch Syndrome. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 52(1), 365–368. <https://doi.org/10.1007/s12029-021-00588-z>
- Grazioso, T. P., Brandt, M., & Djouder, N. (2019). Diet, Microbiota, and Colorectal Cancer. *iScience*, 21, 168–187. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.10.011>

- Grosso, G., Mateo, A., Rangelov, N., Buzeti, T., & Birt, C. (2020). Nutrition in the context of the Sustainable Development Goals. *European Journal of Public Health*, 30, 119–123. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckaa034>
- Hanus, M., Parada-Venegas, D., Landskron, G., Wielandt, A. M., Hurtado, C., Alvarez, K., ... De la Fuente, M. (2021). Immune System, Microbiota, and Microbial Metabolites: The Unresolved Triad in Colorectal Cancer Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, 12(March), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.612826>
- Hoedjes, M., Vrieling, A., de Brauwier, L., Visser, A., Gómez García, E., Hoogerbrugge, N., & Kampman, E. (2023). Determinants of adherence to recommendations on physical activity, red and processed meat intake, and body weight among lynch syndrome patients. *Familial Cancer*, 22(2), 155–166. <https://doi.org/10.1007/s10689-022-00315-y>
- Imyanitov, E. N. (2023). *Hereditary cancer syndromes*. 4333(2), 40–68. <https://doi.org/10.5306/wjco.v14.i2.40>
- Jiménez, E., Fernández, L., Maldonado, A., Martín, R., Olivares, M., Xaus, J., & Rodríguez, J. M. (2008). Oral Administration of Lactobacillus strains isolated from breast milk as an alternative for the treatment of infectious mastitis during lactation. *Applied and Environmental Microbiology*, 74(15), 4650–4655. <https://doi.org/10.1128/AEM.02599-07>
- Karpiński, T. M., Ożarowski, M., & Stasiewicz, M. (2022). Carcinogenic microbiota and its role in colorectal cancer development. *Seminars in Cancer Biology*, 86(November 2021), 420–430. <https://doi.org/10.1016/j.semcan.2022.01.004>
- Kim, S. K., Guevarra, R. B., Kim, Y. T., Kwon, J., Kim, H., Cho, J. H., ... Lee, J. H. (2019). Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 29(9), 1335–1340. <https://doi.org/10.4014/jmb.1906.06064>
- Kvakova, M., Kamlarova, A., Stofilova, J., Benetinova, V., & Bertkova, I. (2022). Probiotics and postbiotics in colorectal cancer: Prevention and complementary therapy. *World Journal of Gastroenterology*, 28(27), 3370–3382. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i27.3370>
- Legesse Bedada, T., Feto, T. K., Awoke, K. S., Garedew, A. D., Yifat, F. T., & Birri, D. J. (2020). Probiotics for cancer alternative prevention and treatment. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 129(June), 110409. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110409>
- Łukasiewicz, S., Czezelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., & Stanislawek, A. (2021). Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies- An Updated Review. *Cancers*, 13, 4287.
- Mani, S. (2017). Microbiota and Breast Cancer. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 151, 217–229. <https://doi.org/10.1016/BS.PMBTS.2017.07.004>

- McInnes, R. J. (2018). Sustainable development goals. *The Wetland Book: I: Structure and Function, Management, and Methods*, 9(2), 631–636. https://doi.org/10.1007/978-90-481-9659-3_125
- Medori, M. C., Donato, K., Stuppia, L., Beccari, T., Dundar, M., Marks, R. S., ... Bertelli, M. (2023). Achievement of sustainable development goals through the Mediterranean diet. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27, 89–99. https://doi.org/10.26355/eurrev_202312_34693
- Mori, G., & Pasca, M. R. (2021). Gut microbial signatures in sporadic and hereditary colorectal cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1–23. <https://doi.org/10.3390/ijms22031312>
- Nejman, D., Livyatan, I., Fuks, G., Gavert, N., Zwang, Y., Geller, L. T., ... Straussman, R. (2020). The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science*, 368(6494), 973–980. <https://doi.org/10.1126/science.aay9189>
- Pasanisi, P., Gariboldi, M., Verderio, P., Signoroni, S., Mancini, A., Rivoltini, L., ... Vitellaro, M. (2019). A Pilot Low-Inflammatory Dietary Intervention to Reduce Inflammation and Improve Quality of Life in Patients With Familial Adenomatous Polyposis: Protocol Description and Preliminary Results. *Integrative Cancer Therapies*, 18. <https://doi.org/10.1177/1534735419846400>
- Rodríguez Veintimilla, D., & Frías Toral, E. (2021). Microbiota intestinal y cáncer. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*, 4(1), 94–102. <https://doi.org/10.35454/rncm.v4n1.175>
- Sadiq, M. B., Secondi, L., Velickova, E., Rocha, J. M., Rossi, L., Schmidt Rivera, X., ... Ozöglü, F. (2024). Editorial: Nutrition and sustainable development goal 12: responsible consumption. *Frontiers in Nutrition*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1394417>
- Shively, C. A., Register, T. C., Appt, S. E., Clarkson, T. B., Uberseder, B., Clear, K. Y. J., ... Cook, K. L. (2018). Consumption of Mediterranean versus Western Diet Leads to Distinct Mammary Gland Microbiome Populations. *Cell Reports*, 25(1), 47–56.e3. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.08.078>
- Truby, H. (2023). The United Nations Sustainable Development Goals: Aspirational or obtainable? *Nutrition and Dietetics*, 80(1), 4–7. <https://doi.org/10.1111/1747-0080.12798>
- Vivarelli, S., Salemi, R., Candido, S., Falzone, L., Santagati, M., Stefani, S., ... Libra, M. (2019). Gut microbiota and cancer: From pathogenesis to therapy. *Cancers*, 11(1), 1–26. <https://doi.org/10.3390/cancers11010038>
- Wieërs, G., Belkhir, L., Enaud, R., Leclercq, S., Philippart de Foy, J. M., Dequenne, I., ... Cani, P. D. (2020). How Probiotics Affect the Microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9(January). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00454>
- Willett, W. C., Sacks, F., Trichopoulou, A., Drescher, G., Ferro-Luzzi, A., Helsing, E., & Trichopoulos, D. (1995). Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy

eating. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 61(6), 1402S-1406S.
<https://doi.org/10.1093/AJCN/61.6.1402S>

Yang, J., Wei, H., Zhou, Y., Szeto, C. H., Li, C., Lin, Y., ... Yu, J. (2022). High-Fat Diet Promotes Colorectal Tumorigenesis Through Modulating Gut Microbiota and Metabolites. *Gastroenterology*, 162(1), 135-149.e2.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.041>