



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

2025

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 protumorales 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, dieta, 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, diet, breast cancer, ovarian cancer, hereditary cancer

Índice

1.	Introducción	1
1.1	MICROBIOTA INTESTINAL.....	1
1.2	PRINCIPALES SINDROMES DE CANCER HEREDITARIO	1
1.2.1	Cáncer colorrectal	2
1.2.2	Cáncer de mama y ovario hereditario.....	3
1.3	DISBIOSIS Y CARCINOGENESIS.....	4
1.3.1	Microbiota y cáncer colorrectal	5
1.3.2	Microbiota, cáncer de mama y ovario hereditario	6
	Justificación	8
	Objetivos	8
2.	Materiales y método	9
3.	Desarrollo	10
3.1	Microbiota y Carcinogénesis	10
3.1.1	Microbiota como promotora de tumores.....	10
3.1.2	Microbiota como supresora de tumores	11
3.2	Dieta, microbiota y cáncer hereditario	12
3.2.1	Alimentación en el cáncer colorrectal.....	14
3.2.2	Alimentación en el cáncer de mama y ovario hereditario	14
3.3	Uso de prebióticos y probióticos.....	15
	Resultados y discusión	17
	Propuesta nutricional.....	17
	Conclusiones	20
	Bibliografía	21
	Anexo 1.....	24

Índice de tablas

Tabla 1 Efectos observados en el CCR por los probióticos.....	16
Tabla 2 Propuesta nutricional para portadores sanos con mutaciones de predisposición a cáncer hereditario	19
Tabla 3 Frecuencia de consumo recomendada para portadores sanos con mutaciones de predisposición a cáncer hereditario	20

Índice de figuras

Figura 1 Mecanismos de predisposición al cáncer hereditario (10)	2
Figura 2 Principales genes de cáncer hereditario y órganos en riesgo(10).....	4
Figura 3 Evidencia actual sobre los cánceres relacionados con la microbiota (21)	5
Figura 4 Ruta de desarrollo de adenomas colorrectales y la consecuente progresión a CCR (15)	6
Figura 5 Efectos pro tumorales de la microbiota intestinal (1)	11
Figura 6 Efectos antitumorales de la microbiota intestinal (1)	12
Figura 7 Efectos de las diferentes dietas en la microbiota (32)	13

Índice de abreviaturas

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta

APC: Gen de la poliposis adenomatosa del colon

CCR: Cáncer colorrectal

CE: Cáncer endometrial

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

OMS: Organización Mundial para la Salud

PAF: Poliposis adenomatosa familiar

VPH: Virus del papiloma humano

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 mayormente por bacterias, pero también hongos, arqueas, virus y protozoos (1,2). Se estima que la microbiota intestinal engloba entre 500 y 1000 especies microbianas (3). El 90 % de estas bacterias son de dos grupos: Filos *bacteroidetes* y *firmicutes* (2,4), aunque también se encuentran *Actinobacterias* y *Proteobacterias* (4,5). Además, 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, el sexo, la dieta y el uso de antibióticos (6,7). Desde el momento del nacimiento se observan diferencias en la composición de la microbiota según el tipo de parto (2). 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* (2).

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 (2,8). Asimismo, exhibe una función trófica, ejerciendo un efecto beneficioso en los enterocitos, y una función protectora, al modular la respuesta inmunitaria, degradar toxinas y carcinógeno y prevenir la colonización de patógenos (9).

1.2 PRINCIPALES SINDROMES DE CANCER HEREDITARIO

El cáncer se desarrolla cuando se acumulan mutaciones espontaneas en el ADN de las células. Estas mutaciones pueden ocurrir; por errores al replicarse el ADN durante la división celular, por la exposición de carcinógenos como los rayos ultravioletas del sol, el humo del tabaco o el virus de papiloma humano (VPH) o por factores genéticos heredados (1–3).

En general, una sola mutación en un gen relacionado con el cáncer no es suficiente para causar la enfermedad, debido a diversos mecanismos de protección celular. Sin embargo, al heredar una mutación de este tipo, el riesgo de desarrollar cáncer aumenta al reducir el número de alteraciones adicionales para que el cáncer se manifieste, manifestándolo a una edad más temprana (10) Figura 1. 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 (10).

La mayoría de los genes relacionados con síndromes de cáncer hereditario son genes supresores de tumores que se transmiten de forma autosómica dominante. Para que causen cáncer es necesario que ambos alelos sean inactivados. Lo cual suele ocurrir tras una inactivación somática del segundo alelo en el órgano afectado (10). Este mecanismo es característico de genes como *BRCA1* y *BRCA2* y los genes de reparación de ADN, mismatch repair (MMR), como *MLH1* y *MSH2*.

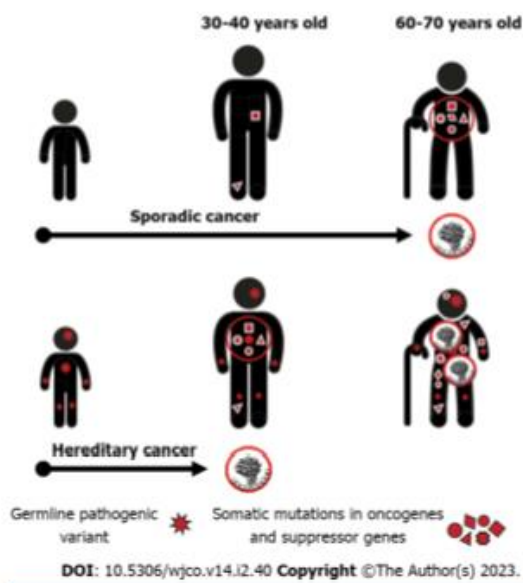


Figura 1 Mecanismos de predisposición al cáncer hereditario (10)

1.2.1 Cáncer colorrectal

El Carcinoma Colorrectal (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 (5). Se prevén hasta 2.5 millones de nuevos casos para 2035 en todo el mundo (11). Aproximadamente, el 5 al 10% de los casos de CCR se consideran de origen hereditario (11–13), 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 (10), y la poliposis adenomatosa familiar (PAF) (11).

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 (10). 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 (14). Además, datos

recientes afirman que los pacientes con síndrome de Lynch también desarrollan cáncer de ovario con más frecuencia que la población general (10).

Poliposis

El PAF es un síndrome hereditario del CCR autosómico dominante. Este síndrome se caracteriza por un numeroso desarrollo de adenomas colorrectales (15). Se debe a una mutación en el cromosoma 5q21, concretamente en el gen de la poliposis adenomatosa del colon (*APC*) (11), y en algunos casos en los genes *MUTYH*, *NTHL1* y *MBD4*, *POLE* y *POLD* (10).

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 (15).

1.2.2 Cáncer de mama y ovario hereditario

En el año 2020 se registraron 2.3 millones de nuevos casos de cáncer de mama (CM) (16), con aproximadamente 700,000 muertes atribuidas a esta enfermedad, lo que lo convierte en el tipo de cáncer más común en mujeres (17). Por otro lado, el cáncer de ovario es el cáncer ginecológico más letal (18).

El CM hereditario y el cáncer de ovario están causados fundamentalmente por mutaciones germinales en los genes: *BRCA1* y *BRCA2* (18,19). Sin embargo, el CM es considerablemente más común que el cáncer de ovario. Además de *BRCA1* y *BRCA2*, el CM también está relacionado con otros genes como: *PALB2*, *CHECK2*, *ATM* y *TP53*. (10)

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 (10). Por lo tanto, se recomienda que a los portadores de mutaciones germinales en estos genes consideren someterse a una cirugía preventiva para una reducción del riesgo de cáncer (10).

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 (16)

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 (16).

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 (16).

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 (16).

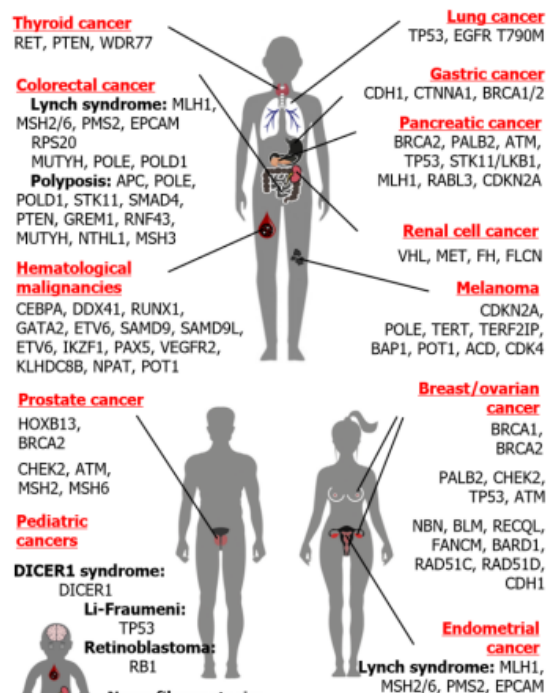


Figura 2 Principales genes de cáncer hereditario y órganos en riesgo(10)

1.3 DISBIOSIS Y CARCINOGENÉISIS

La alteración en la composición y/o funciones de los microorganismos que conforman la microbiota se denomina disbiosis (1,2,8) y se ha relacionado con el desarrollo de cáncer, afectando la inflamación y la producción de radicales libres (7,9,15,17). Esta inflamación crónica afecta a la formación y crecimiento de adenomas y CCR (20), además de impedir la absorción de nutrientes específicos.

Es importante destacar que esta relación entre el cáncer y la microbiota es bidireccional, es decir, existe una influencia mutua (1).

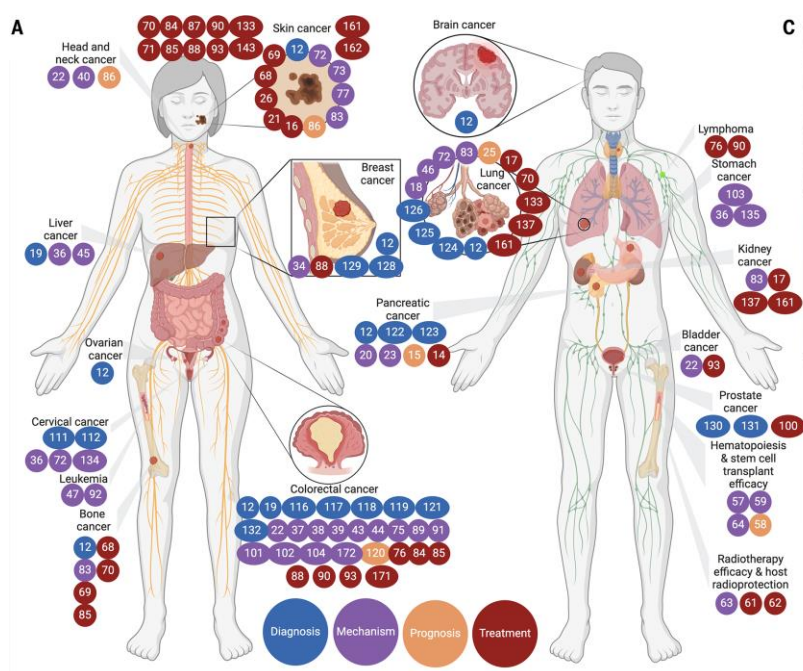


Figura 3 Evidencia actual sobre los cánceres relacionados con la microbiota (21)

1.3.1 Microbiota y cáncer colorrectal

Entre los cánceres hereditarios más estudiados en relación con el microbioma, se encuentra el cáncer colorrectal. Se establece una clara correlación entre la disbiosis y el desarrollo de CCR (2–5,8,9). Especialmente con un aumento de la concentración de *Fusobacterium nucleatum*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus gallolyticus*, *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis* en la microbiota intestinal (4,9).

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. En cambio, las bacterias pasajeras, como *Fusobacterium nucleatum* y *Streptococcus gallolyticus*, se relacionan con el desarrollo del tumor (4).

En contraste, algunos microorganismos se han vinculado con efectos portectores. *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. Estos efectos se deben a su actividad antiinflamatoria y su capacidad para mantener la integridad de la mucosa intestinal (4,9).

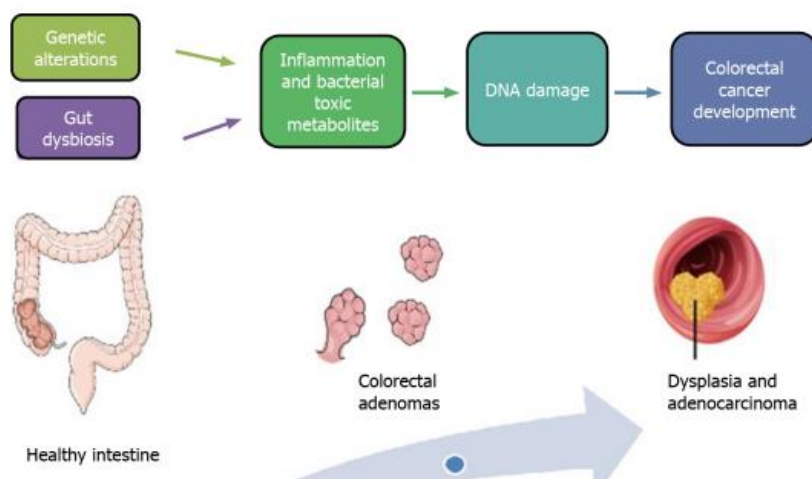


Figura 4 Ruta de desarrollo de adenomas colorrectales y la consecuente progresión a CCR (15)

LYNCH

En personas con mutaciones en los genes *MLH1* y *MSH2* se ha encontrado una mayor cantidad de *Faecalibacterium prausnitzii*, *Parabacteroides distasonis*, *Ruminococcus bromii*, *bacteroides plebeius*, *bacteroides fragilis* y *bacteroides uniformis* (12) e incluso *Coprococcus* (22) en pacientes con CCR asociado a la deficiencia de estos genes. Además estas personas también muestran un aumento del filo *bacteroidetes* y una disminución de *firmicutes* tanto en casos con CCR, como cáncer de endometrio y ovario (9,23).

POLIPOSIS

En pacientes con PAF, se han identificado colonias de *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis*, así como de una mayor abundancia de *Fusobacterium mortiferum* y una reducción de *Faecalibacterium prausnitzii* y *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, en comparación con personas sin mutaciones patogénicas en el gen APC (12). Esta disbiosis se ha relacionado con lesiones de la barrera de la mucosa, inflamación y activación de la vía WNT, lo que provoca adenomas (15).

1.3.2 Microbiota, 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 CM y cáncer de ovario (1,7,18,24–26). 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, como es el caso del género *Clostridiales* (7,25). En el caso del cáncer de ovario, se ha relacionado con un aumento de *Prevotella* (7) y el Lipopolisacárido bacteriano (LPS) (19). Además, una disminución en *Lactobacilli* en el microbioma cervicovaginal se ha observado en mujeres con mutaciones en *BRCA* (18)

Además, varios estudios indican que la disbiosis del tejido mamario podría ser un posible inductor del CM. Se ha observado que los tumores malignos de mama tienen menor abundancia de *Lactobacillus* en comparación con los benignos (26). Las

bacterias presentes en la piel tienen acceso directo a los conductos mamarios a través del pezón, observándose presencia de bacterias como *Staphylococcus epidermidis* y *Micrococcus luteus* en el tejido mamario (24). Esto resulta en que, en comparación con otros tipos de cáncer, el CM presenta una microbiota más rica y diversa (27).

Investigaciones recientes muestran que ciertas bacterias, como *Listeria fleischmannii* y *Haemophilus influenza* están relacionadas con la progresión del CM. *Listeria fleischmannii* se asocia con la transición epitelial-mesenquimal, mientras que *Haemophilus influenza* se asocia con el crecimiento tumoral y la división celular. Además, *Bacteroides fragilis* y *Fusobacterium nucleatum*, están implicadas en el proceso de metástasis (24).

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 (28).

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 casos de portadores sanos con mutaciones de predisposición a cáncer hereditario 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 del 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 (Medical Subject Headings) relacionada con microbiota intestinal y cáncer hereditario empleando operadores booleanos (AND, OR, NOT). Algunos de los términos utilizados incluyeron: “gut microbiota”, “hereditary cancer”, “intestinal microbiome” entre otros.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron aquellos artículos que:

- Estuvieran redactados en español o inglés.
- Hubieran sido publicados entre los años 2016 y 2025
- Presentan un contenido relevante y con rigor científico
- Estuvieran disponibles en texto completo

Se excluyeron artículos duplicados o documentos de baja calidad metodológica

3. Desarrollo

3.1 Microbiota y Carcinogénesis

La microbiota intestinal puede desempeñar un papel dual en la carcinogénesis, actuando tanto como promotora del desarrollo tumoral como también ejerciendo funciones protectoras o supresoras. Su impacto depende de la composición microbiana, del estado inmunológico y de factores ambientales.

3.1.1 Microbiota como promotora de tumores

Las bacterias patógenas pueden influir negativamente sobre las funciones intestinales y el sistema inmunológico, lo que conduce al desarrollo de tumores (2). Se estima que aproximadamente el 20% de la tumorigénesis está impulsada por estos microorganismos patógenos (1). Esta disbiosis se ha asociado directamente con el crecimiento tanto de tumores locales como distantes (1,2,17).

Algunas bacterias liberan toxinas que inducen roturas en el ADN, generando inestabilidad genómica y promoviendo la iniciación y progresión tumoral en células predispuestas. 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) (1,2,29). Esta bacteria, al igual que *Shigella flexneri*, induce la degradación del gen supresor tumoral p53 en las células epiteliales (17). Asimismo, bacterias como *Escherichia coli*, que produce colibactina y toxina distensora citolítica, causa roturas en la doble cadena de ADN, lo que favorece la aparición de mutaciones genéticas y el desarrollo de tumores (1,2,17).

Además de influir directamente en 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 (5,17), mientras que *Enterococcus faecalis* produce superóxido extracelular (1), ambos eventos que aumentan el estrés oxidativo, y por ende, la probabilidad de mutaciones en el ADN celular. Además, algunas bacterias pueden intervenir en el metabolismo de las hormonas (7), mediante el estroboloma y androboloma, genes microbianos responsables del metabolismo de estrógenos y andrógenos respectivamente (5,17,30). Son ejemplos; *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 se asocia con un mayor riesgo de CM (1).

Sin embargo, el principal mecanismo oncogénico de la microbiota es la inflamación crónica. Esta condición 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*, altamente relacionado con el CCR (31), y *Bacteroides fragilis* (5,9,17).

Además bacterias como *Fusobacterium nucleatum* también tiene la capacidad de inhibir a las células Natural Killer (NK), lo que afecta negativamente a la respuesta inmunitaria (1).

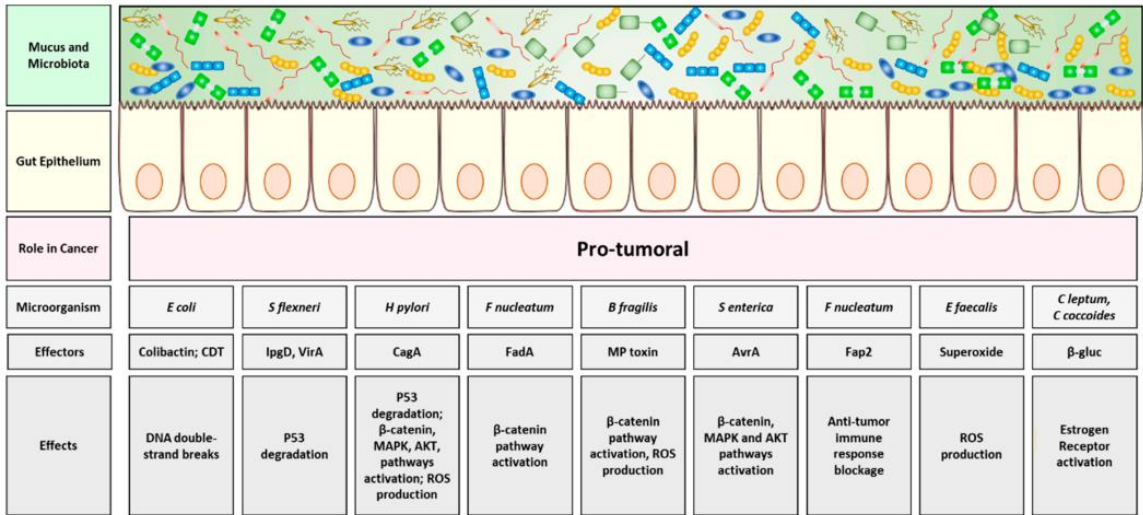


Figura 5 Efectos pro tumorales de la microbiota intestinal (1)

3.1.2 Microbiota como supresora de tumores

Por el otro lado, la microbiota puede desempeñar un papel como barrera protectora, al estimular tanto a las células epiteliales intestinales como al sistema inmunitario para que incrementen la producción de moco y la secreción de inmunoglobulina A, respectivamente (17). Asimismo, a través de mecanismos de exclusión competitiva, la microbiota impide que microorganismos patógenos se adhieran a la mucosa intestinal. (9,17)

Además de estos efectos protectores, ciertos metabolitos derivados de la microbiota tienen una actividad antitumoral directa. Por ejemplo, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como el butirato y el propionato, producidos por las bacterias *Propionibacterium* o *Coprococcus*, inhiben las histonas desacetilasas y promueven la apoptosis en las células tumorales de CCR y linfoma (2,3,6,8,31). Asimismo, varios probióticos han demostrado posible 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. (1,9).

Otros metabolitos pueden estimular respuestas inmunitarias contra la tumorigénesis de manera indirecta. Algunos probióticos, como el LPS, activan el receptor tipo toll 4, lo que a su vez promueve la respuesta mediada por células T contra las células cancerosas (1,2,17). Además, las bacterias del género *Lactobacillus* también se han relacionado con la estimulación del sistema inmunológico a través la activación de las células asesinas naturales (NK), las células dendríticas (CD) o la respuesta de los

linfocitos T helper 1 (TH1) (2). Incluso, compuestos como la piridoxina pueden activar la inmunovigilancia antitumoral (1).

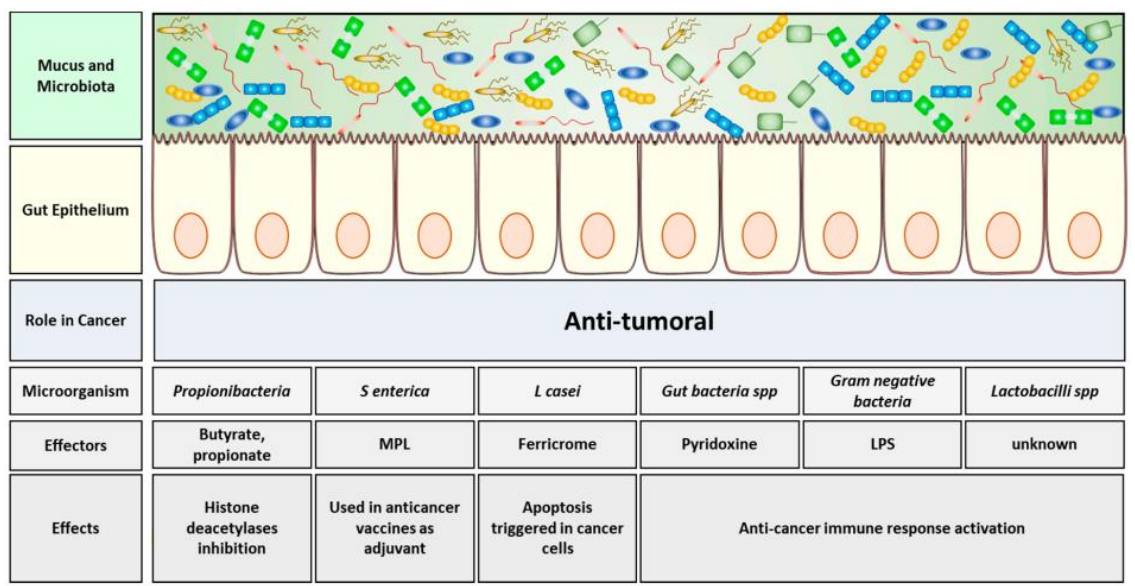


Figura 6 Efectos antitumorales de la microbiota intestinal (1)

3.2 Dieta, microbiota y cáncer hereditario

Diversos estudios señalan que la modulación de la microbiota intestinal debería contemplarse como una estrategia terapéutica en el abordaje del cáncer. Una de las vías más relevantes para lograr dicho modulación es a través de la alimentación (7,12,19,29).

La tendencia actual del consumo de alimentos en los países desarrollados se caracteriza por productos ricos en grasas, azúcares y alimentos procesados. Esta dieta está relacionada con un incremento en el riesgo de tumorigenesis, inflamación, menor diversidad microbiana y un aumento de *Prevotella* (32).

Frente a este modelo occidental, la dieta mediterránea se ha reconocido ampliamente como una de las más saludables (33). Se ha demostrado que esta dieta ejerce un efecto protector contra enfermedades, cardiovasculares, metabólicas, mentales (32) y algunos cancers, incluyendo el CM (26). Además, disminuye los marcadores gastrointestinales de inflamación, como la proteína C reactiva y la citoquinas proinflamatorias (15,20). Se caracteriza por el consumo de cereales, legumbres, frutos secos, verduras y frutas, pescado, carne blanca, huevos y ocasionalmente lácteos y pequeñas aves (20,29,32) y el aceite de oliva constituye la principal fuente de lipídica para cocinar (29,33). Nutricionalmente se considera una dieta alta en antioxidantes, especialmente polifenoles, con carbohidratos de bajo índice glucémico y un mayor consumo de proteínas vegetales que de animales. Algunos estudios han relacionado esta dieta con la disminución de *Prevotella* (29) y *E. coli* (32), además de un aumento de *Bifidobacterium* (29) y AGCC (32).

Así mismo, una dieta vegetariana también posee propiedades anticancerígenas (34) debido a su alto contenido en frutas y verduras. Estos alimentos contienen antioxidantes, en concreto los polifenoles se han relacionado con un aumento de bacterias beneficiosas *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (32), que ayudan a eliminar los radicales libres y a prevenir el daño al ADN (34). Además, una dieta alta en fibra insoluble reduce el tiempo de contacto de posibles compuestos carcinógenos con la mucosa del colon. Por no hablar de que la carne procesada ha sido clasificada por la OMS como Carcinógeno del grupo 1 (16). No obstante, también se han observado un aumento de *Prevotella*, *Clostridium clostridioforme* y *Faecalibacterium prausnitzii* siguiendo esta dieta (32).

Por otro lado, no se han observado beneficios significativos asociados al seguimiento de otro tipo de dietas analizadas, entre ellas la dieta sin gluten, la dieta cetogénica o keto, así como las dietas bajas en FODMAP (32).

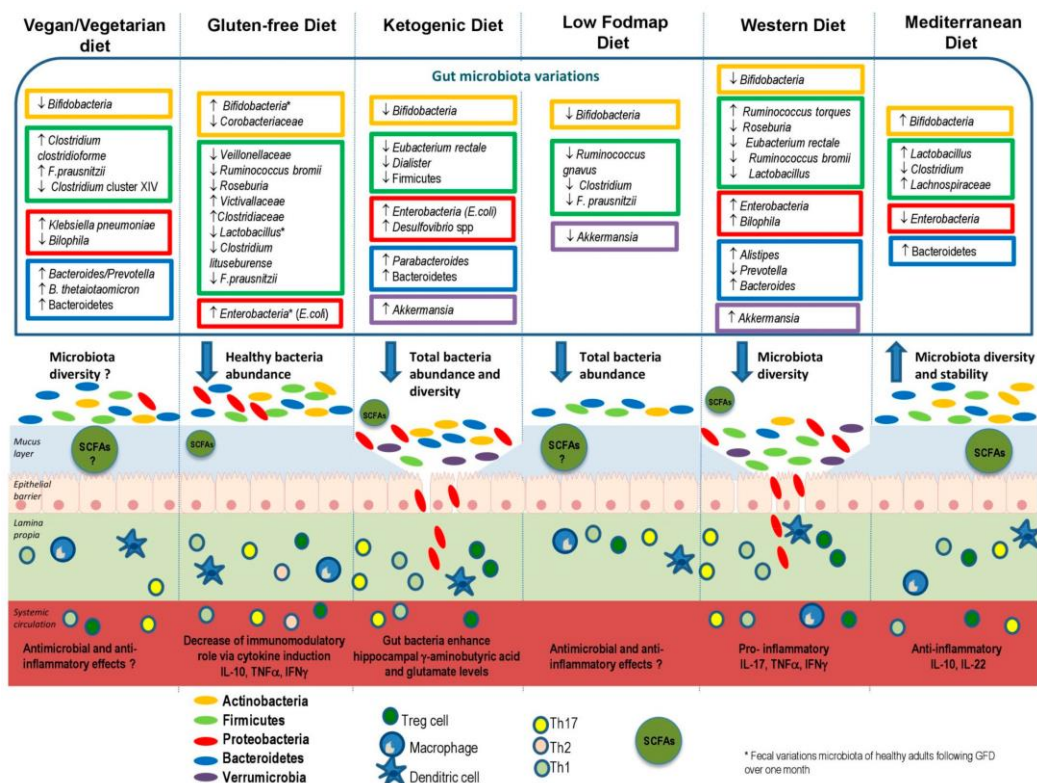


Figura 7 Efectos de las diferentes dietas en la microbiota (32)

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 carcinógenos (6,19,34), vinculados con la inflamación crónica debido a la liberación de factores proinflamatorios, como IFN-γ, TNF-α y IL-1β por el tejido adiposo (34). Esta inflamación por la obesidad también se ha relacionado con alteraciones de *Proteobacterias* y *Fusobacterium*, observándose una diferencia en aquellas personas sin síndrome metabólico de *Oscillospira* y *Clostridium* (29). Además, la resistencia a la insulina por la

obesidad favorece el metabolismo glucolítico característico de las células cancerosas (34).

3.2.1 Alimentación en el cáncer colorrectal

La dieta desempeña un papel fundamental en la iniciación, progresión y prevención del CCR (12,34), influenciado significativamente la composición y comportamiento de la microbiota, así como los mecanismo directos de señalización celular, apoptosis, inflamación y regulación del sistema inmunológico (34). El excesivo consumo de grasa (35), azúcar, carne procesada y proteínas de origen animal (4,12,13,34,36), junto con la baja ingesta de ácidos grasos omega 3 y vitamina D (4) se han asociado con un mayor riesgo de CCR. Relacionada con el aumento de *E. coli* y *F. nucleatum* y disminución de bacterias protectoras (12). Asimismo, una baja actividad física y un elevado Índice de Masa Corporal también incrementan este riesgo (13,35,36). Mientras que los alimentos altos en cereales integrales, fibra, vitaminas, productos lácteos y calcio se han relacionado con un menor riesgo de CRC (4,12,13,36).

También en están en actual estudio relaciones con minerales y vitaminas como el calcio, folatos y la vitamina D (13), además del Zinc y selenio (34), que se cree que reducen 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 (20), 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 del cáncer (15,20). 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 comunes en esta enfermedad (20).

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 (36). Además, 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 Alimentación en el cáncer de mama y ovario hereditario

Alimentación y cáncer de mama

Además de influir en la microbiota intestinal, la dieta también afecta la microbiota del tejido mamario (26). Un IMC elevado no solo aumenta la probabilidad de desarrollar CM (36), 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 (16). De hecho, una restricción calórica del 30% al 60%, sin desnutrición, reduce la incidencia, tamaño y propagación del CM (34).

Una dieta rica en vegetales, frutas, legumbres, granos enteros y proteínas magras se ha asociado con la prevención y el menor riesgo de CM (16). Además, se ha observado que una dieta rica en fibra, es capaz de reducir los niveles séricos de estrógenos a través del estraboloma (30). Si embargo, el consumo de alcohol aumenta los niveles de estrógenos (16).

Otros productos con supuesta actividad anticancerígena en el CM incluyen el té verde y los curcuminoides (12). Además el té verde matcha se ha relacionado con un aumento de *Coprococcus* y una disminución de *Fusobacterium* (37).

Alimentación y cáncer de ovario

El consumo de grasa animal y una dieta con una carga glucémica alta se ha relacionado con un mayor riesgo de padecer cáncer de ovario (30), mientras que el consumo de verduras, fibra (30), carotenos, vitamina C y vitamina E se considera protector contra este cáncer (19). Además, el triptófano puede impactar en la inflamación en el cáncer de ovario (19).

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 (7,8), mejora la integridad de la barrera intestinal (4) y reduce la inflamación (6).

Los probióticos retrasan la formación de tumores e inhiben la proliferación de células cancerosas (3). Entre los probióticos más comunes se encuentran el *Lactobacillus spp.*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium spp.* y *Enterococcus* (4,6), junto con levaduras como *Saccharomyces boulardii*, reconocidas también como probióticos (3,6). Estos microorganismos se encuentran naturalmente en alimentos fermentados como el yogur, el kéfir y el kimchi, pero también están disponibles en forma de suplementos o alimentos fortificados (3).

Numerosos estudios sugieren que la ingestión de ciertos probióticos por vía oral puede influir en la tumorigénesis, particularmente en el CCR (3,4,8,26), como se resume en la Tabla 1. Las levaduras probióticas también pueden utilizarse como prevención y tratamiento del CCR (3).

Probióticos utilizados	Efectos en el cáncer	Efectos en la microbiota
<i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i>	- Recuperación más rápida, mejor función intestinal post operatorio (4) - Equilibrio Th1, th2 (6), - Inhibidores de crecimiento, pro-apoptóticos y antiproliferativos (3) - Estimula NK, Th1(3)	↑ <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 (4)	↑ <i>Actinobacteria</i> ↓ <i>Firmicutes</i>
<i>C. butyricum</i> y <i>B. mesentericus</i>	-Complicaciones postoperatorias menor (4)	↑ <i>Bifidobacterium</i>

Tabla 1 Efectos observados en el CCR por los probióticos

Además, se han demostrado efectos adicionales en el CM, evidenciándose que *Lactobacillus acidophilus* puede llegar a la glándula mamaria y tener efectos anticancerígenos (3,26). Se recomienda su uso en combinación con terapias estándar, como la quimioterapia, cirugía, o radioterapia (3), así como después de estos tratamientos para restaurar la microbiota intestinal (2).

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) (38). Los prebióticos también han observado beneficios en cuanto al CCR, aumentando las concentraciones de bacterias antitumorales-beneficiosas, como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcaceae* y *Roseburia* (15) y los AGCC producidos en la fermentación (3,38)

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 AGCC, células microbianas inactivas y componentes celulares (4). Estos postbióticos podrían ser una alternativa a los probióticos, además, también han sido asociados con efectos anticancerígenos en el CCR (4)

Cabe destacar que la mayoría de los estudios sobre el uso de prebióticos y probióticos se enfocan en el CCR, con escasa información sobre el CM y el cáncer de ovario.

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 para una mujer de 50 años que mide 1.69m, pesa 60 kg y realiza una actividad física moderada. Además, se ha creado una tabla de frecuencia de consumo de alimentos y un tríptico (Anexo 1).

$$\text{TMB} = 655.1 + (9.563 \times \text{peso}) + (1.850 \times \text{altura}) - (4.676 \times \text{edad}) = 1307.73 \text{ kcal/día}$$

$$\text{GET} = \text{TMB} \times 1.55 = \mathbf{2027 \text{ kcal/día}}$$

$$\text{Proteínas} = 1.2 \text{ g/kg} = 72\text{g} = 288 \text{ Kcal (14\%)}$$

$$\text{HCO (56\%)} = 1131 \text{ kcal} = 283\text{g}$$

$$\text{Grasas (30\%)} = 608 \text{ Kcal} = 67 \text{ g}$$

Para el ejemplo de menú:

*Se usará el aceite de oliva como aceite para cocinar, por sus propiedades antiinflamatorias debidas a los polifenoles y ácidos grasos omega-3 (29)

*Algunos síndromes, como el PAF, pueden beneficiarse de una dieta libre de lactosa (20). Por esta razón, se ha optado por el uso de productos sin lactosa. Aunque el kéfir contiene lactosa, la mayoría de la población lo 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 (2–4,8,15,20,26,38)

*Se evita métodos de como el asado o la parrilla por la formación de compuestos potencialmente carcinógenos como los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las aminas heterocíclicas. Además de alimentos salado, encurtidos o ahumados.

Dieta mediterránea antiinflamatoria, rica en fibra fermentable y probióticos

	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
Desayuno	-Kéfir con avena: Kéfir (200ml), avena (40g), semillas de chía (5g) -Leche con cacao puro: Leche semidesnatada sin lactosa (150ml), cacao puro (5g) -Naranja (200g)	-Tostadas de pan integral con tomate: Pan integral (80g), tomate triturado (60g), AOVE (5ml) -Leche con cacao puro: Leche semidesnatada sin lactosa (150ml), cacao puro (5g) -Medio plátano (100g)	-Kéfir con avena: Kéfir (200ml), avena (40g), semillas de chía (5g) -Leche con cacao puro: Leche semidesnatada sin lactosa (150ml), cacao puro (5g) -Kiwi (130g)	-Tostadas de pan integral con tomate: Pan integral (80g), tomate triturado (60g), AOVE (5ml) -Leche con cacao puro: Leche semidesnatada sin lactosa (150ml), cacao puro (5g) -Medio plátano (100g)	-Kéfir con avena: Kéfir (200ml), avena (40g), semillas de chía (5g) -Leche con cacao puro: Leche semidesnatada sin lactosa (150ml), cacao puro (5g) -Piña (150g)	-Tostadas de pan integral con tomate: Pan integral (80g), tomate triturado (60g), AOVE (5ml) -Leche con cacao puro: Leche semidesnatada sin lactosa (150ml), cacao puro (5g) -Pera (150g)	-Tostadas de pan integral con huevos revueltos: Pan integral (80g), huevo (90g), AOVE (5ml) -Leche con cacao puro: Leche semidesnatada sin lactosa (150ml), cacao puro (5g) -Melocotón (200g)
Almuerzo	-Té verde (200ml) -Yogur con frambuesas: Yogur natural sin lactosa (125g), frambuesas (50g)	-Té matcha (200ml) -Yogur natural sin lactosa (125g)	-Té verde (200ml) -Yogur con arándanos: Yogur natural sin lactosa (125g), arándanos (30g)	-Té matcha (200ml) -Yogur natural sin lactosa (125g)	-Té verde (200ml) -Yogur natural sin lactosa (125g)	-Té matcha (200ml) -Yogur con fresas: Yogur natural sin lactosa (125g), fresas (30g)	-Té verde (200ml) -Yogur con ciruela: Yogur natural sin lactosa (125g), ciruelas (80g)
Comida	-Espaguetis con pesto: Espaguetis integrales (85g), AOVE (20g), albahaca -Pechuga de pollo a la plancha con	-Estofado de alubias: Alubias (40g), patata (120g) -Filete de ternera con grelos: Filete de ternera (120g), grelos (80g). AOVE	-Patatas a la bilbaína: Patatas (200g), ajo (5g), AOVE (10ml) -Hamburguesa de lentejas: lentejas (40g), cebolla	-Coliflor con patatas y zanahoria: Coliflor (100g), zanahoria (50g), patata (100g), AOVE (10ml)	-Judías verdes al ajillo con patata: Judías verdes (150g), patata (150g), AOVE (10ml) -Berenjena	-Paella de verduras: Arroz (70g), judías verdes (50g), pimiento rojo (50g), calabacín (30g), cebolla (30g),	-Garbanzos a la piriñaca: Garbanzos (90g), tomate (30g), pimiento (30g), cebolla (20g) - Verduras

	guarnición de ensalada: Pechuga de pollo (120g), lechuga (70g), zanahoria (40g), AOVE (5ml) -Pan integral (40g) - Medio plátano (100g)	(5g) -Pan integral(40g) -Pera (180g)	(30g), ajo (5g), avena (20g), AOVE (5ml) -Pan integral (40g) -Manzana (150g)	-Guiso de conejo: Conejo (120g), cebolla (15g), tomate frito (15ml), AOVE (10ml) -Pan integral (40g) -Naranja (120g)	rellena: Berenjena (150g), ternera picada (60g), tomate frito (50g), AOVE (5ml) -Pan integral (40g) -Uvas (120g)	alcachofas (40g), AOVE (10ml) -Pan integral (40g) -Manzana (150g)	salteadas: pimiento (50g), calabacín (60g), tomate (50g), AOVE (15ml) -Pan integral (40g) -Ciruelas (100g)
Merienda	-Manzana (150g) -Almendras (10g)	-Fresas (200g) -Queso fresco batido 0% sin lactosa (75g)	-Melocotón (150g) -Nueces (10g)	-Ciruela (120g) -Nueces (20g)	-Melón (200g) -Almendras (10g)	-Naranja (120g) -Queso fresco batido 0% sin lactosa (75g)	-Fresas (150g) -Tostada pan integral (30g)
Cena	-Pure de coliflor, zanahoria y cúrcuma: Coliflor (150g), zanahoria (100g), cúrcuma (2g), AOVE (10ml) -Merluza en salsa verde: Merluza (150g), ajo (5g), AOVE (5ml) -Pan integral (40g) -Yogur natural sin lactosa (125g)	-Purrusalda: Puerro (100g), zanahoria (100g), patata (120g) -Dorada al horno con ensalada de guarnición: Dorada (150g), lechuga (70g), zanahoria (30g), AOVE (10ml) -Pan integral (40g) -Yogur natural sin lactosa (125g)	-Sopa de fideos: Fideos (40g), cebolla (30g), Caldo (200ml), zanahoria (50g) -Tortilla francesa con guarnición de ensalada: Huevo (90g) lechuga (70g), zanahoria (30g), patata (100g) AOVE (10ml) -Pan integral (40g) -Yogur natural sin lactosa (125g)	-Pure de calabacín: Calabacín (180g), Patata (100g), AOVE (5ml), cúrcuma (2g) -Bacalao al horno con guarnición de ensalada: Bacalao (120g), ajo (5g), AOVE (10ml) lechuga (70g), tomate (30g), AOVE (10ml) -Pan integral (40g) -Yogur natural sin lactosa (125g)	-Sopa de verduras: puerro, calabacín (50g), cebolla (30g), caldo (200ml) -Salmon a la naranja y Espárragos: Salmon (120g), espárragos trigueros (100g), AOVE (10ml) -Pan integral (40g) -Yogur natural sin lactosa (125g)	-Ensalada de pasta: Pasta (60g), lechuga (100g), pepino (30g), tomate(30g), AOVE (5ml) - Quinoa con verduras: Quinoa (40g), pimiento (40g), brócoli (60g), AOVE (10ml) -Pan integral (40g) -Yogur natural sin lactosa (125g)	-Pure de espinacas: Espinacas (150g), patata (200g), AOVE (10ml) -Rollitos de calabacín rellenos: Calabacín (150g), pechuga de pollo (120g), queso bajo en grasa (40g) -Pan integral (40g) -Yogur natural sin lactosa (125g)

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 mortiferum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Helicobacter pylori*, *Listeria welshimeri*, *Prevotella*, *Shigella flexneri*, *Staphylococcus* y *Streptococcus gallolyticus*.
- Por otro lado, cepas de bacterianas que interesan aumentar: *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium mesentericus*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium spp.*, *Coprococcus*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Faecalibacterium spp.*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus spp.* y *Streptococcus thermophilus*.

Bibliografía

1. Vivarelli S, Salemi R, Candido S, Falzone L, Santagati M, Stefani S, et al. Gut microbiota and cancer: From pathogenesis to therapy. *Cancers (Basel)*. 2019;11(1):1–26.
2. Rodríguez Veintimilla D, Frías Toral E. Microbiota intestinal y cáncer. *Rev Nutr Clínica y Metab*. 2021;4(1):94–102.
3. Legesse Bedada T, Feto TK, Awoke KS, Garedew AD, Yifat FT, Birri DJ. Probiotics for cancer alternative prevention and treatment. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2020;129(June):110409. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110409>
4. Kvakova M, Kamlarova A, Stofilova J, Benetinova V, Bertkova I. Probiotics and postbiotics in colorectal cancer: Prevention and complementary therapy. *World J Gastroenterol*. 2022;28(27):3370–82.
5. Karpiński TM, Ożarowski M, Stasiewicz M. Carcinogenic microbiota and its role in colorectal cancer development. *Semin Cancer Biol*. 2022;86(November 2021):420–30.
6. Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, Leclercq S, Philippart de Foy JM, Dequenne I, et al. How Probiotics Affect the Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;9(January).
7. Siddiqui R, Makhlof Z, Alharbi AM, Alfahemi H, Khan NA. The Gut Microbiome and Female Health. *Biology (Basel)*. 2022;11(11):1–17.
8. Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, Kwon J, Kim H, Cho JH, et al. Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases. *J Microbiol Biotechnol*. 2019;29(9):1335–40.
9. de Sousa DJM, de Sousa LLC, Fontenele LC, Nogueira TR, Freitas B de J e. S de A. Gut microbiota in colorectal cancer: Evidence from observational studies. *Rev Chil Nutr*. 2020;47(6):1009–17.
10. Imyanitov EN. Hereditary cancer syndromes. 2023;4333(2):40–68.
11. Mori G, Pasca MR. Gut microbial signatures in sporadic and hereditary colorectal cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1–23.
12. Hanus M, Parada-Venegas D, Landskron G, Wielandt AM, Hurtado C, Alvarez K, et al. Immune System, Microbiota, and Microbial Metabolites: The Unresolved Triad in Colorectal Cancer Microenvironment. *Front Immunol*. 2021;12(March):1–16.
13. Grazioso TP, Brandt M, Djouder N. Diet, Microbiota, and Colorectal Cancer. *iScience* [Internet]. 2019;21:168–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.10.011>
14. Coletta AM, Peterson SK, Gatus LA, Krause KJ, Susan M, Gilchrist SC, et al. Energy

- Balance Related Lifestyle Factors and Risk of Endometrial and Colorectal Cancer among Individuals with Lynch Syndrome: A Systematic Review. 2020;18(4):399–420.
15. Biondi A, Basile F, Vacante M. Familial adenomatous polyposis and changes in the gut microbiota: New insights into colorectal cancer carcinogenesis. *World J Gastrointest Oncol*. 2021;13(6):495–508.
 16. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanislawek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies- An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13:4287.
 17. Álvarez-Mercado AI, del Valle Cano A, Fernández MF, Fontana L. Gut Microbiota and Breast Cancer: The Dual Role of Microbes. *Cancers (Basel)*. 2023;15(2).
 18. Choi SY, Choi JH. Ovarian Cancer and the Microbiome: Connecting the Dots for Early Diagnosis and Therapeutic Innovations—A Review. *Med*. 2024;60(3).
 19. Sipos A, Ujlaki G, Mikó E, Maka E, Szabó J, Uray K, et al. The role of the microbiome in ovarian cancer: mechanistic insights into oncobiosis and to bacterial metabolite signaling. *Mol Med [Internet]*. 2021;27(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00295-2>
 20. Pasanisi P, Gariboldi M, Verderio P, Signoroni S, Mancini A, Rivoltini L, et al. 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. *Integr Cancer Ther*. 2019;18.
 21. Sepich-Poore GD, Zitvogel L, Strausman R, Hasty J, Wargo JA, Knight R. The microbiome and human cancer. *Science (80-)*. 2021;371(6536).
 22. Wang X, Zheng Z, Yu D, Qiu X, Yang T, Li R, et al. Colorectal cancer in Lynch syndrome families: consequences of gene germline mutations and the gut microbiota. *Orphanet J Rare Dis [Internet]*. 2025;20(1):30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39827259>0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC11742751
 23. Gonzalez A, Kapila N, Melendez-Rosado J, Liang H, Castro-Pavia F. An Evaluation of the Fecal Microbiome in Lynch Syndrome. *J Gastrointest Cancer [Internet]*. 2021;52(1):365–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12029-021-00588-z>
 24. Alvarez-frutos L, Barriuso D, Duran M, Infante M, Kroemer G, Palacios-ramirez R, et al. Multiomics insights on the onset , progression , and metastatic evolution of breast cancer. 2023;(December):1–19.
 25. Mani S. Microbiota and Breast Cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017 Jan 1;151:217–29.
 26. Shively CA, Register TC, Appt SE, Clarkson TB, Uberseder B, Clear KYJ, et al. Consumption of Mediterranean versus Western Diet Leads to Distinct Mammary Gland Microbiome Populations. *Cell Rep [Internet]*. 2018;25(1):47-56.e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.08.078>

27. Nejman D, Livyatan I, Fuks G, Gavert N, Zvang Y, Geller LT, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science* (80-). 2020;368(6494):973–80.
28. Di Modica M, Gargari G, Regondi V, Bonizzi A, Arioli S, Belmonte B, et al. Gut microbiota condition the therapeutic efficacy of trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *Cancer Res.* 2021;81(8):2195–206.
29. Almanza-Aguilera E, Cano A, Gil-Lespinard M, Burguera N, Zamora-Ros R, Agudo A, et al. Mediterranean diet and olive oil, microbiota, and obesity-related cancers. From mechanisms to prevention. *Semin Cancer Biol.* 2023;95(July):103–19.
30. Turati F, Esposito G, Negri E, Serraino D, Vecchia C La. Fiber-type prebiotics and gynecological and breast cancers risk : the PrebiotiCa study. 2025;1693–700.
31. Repass J, Project R, Biology C. Replication Study: *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. 2018;(2012):1–12.
32. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Pulcini G, et al. Food components and dietary habits: Keys for a healthy gut microbiota composition. *Nutrients.* 2019;11(10):1–23.
33. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1995 Jun 1;61(6):1402S-1406S.
34. De Almeida CV, De Camargo MR, Russo E, Amedei A. Role of diet and gut microbiota on Colorectal cancer immunomodulation. *World J Gastroenterol.* 2019;25(2):151–62.
35. Yang J, Wei H, Zhou Y, Szeto CH, Li C, Lin Y, et al. High-Fat Diet Promotes Colorectal Tumorigenesis Through Modulating Gut Microbiota and Metabolites. *Gastroenterology* [Internet]. 2022;162(1):135-149.e2. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.041>
36. Hoedjes M, Vrieling A, de Brauwier L, Visser A, Gómez García E, Hoogerbrugge N, et al. Determinants of adherence to recommendations on physical activity, red and processed meat intake, and body weight among lynch syndrome patients. *Fam Cancer.* 2023;22(2):155–66.
37. Morishima S, Kawada Y, Fukushima Y, Takagi T, Naito Y, Inoue R. A randomized, double-blinded study evaluating effect of matcha green tea on human fecal microbiota. *J Clin Biochem Nutr.* 2023;72(2):165–70.
38. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, et al. Prebiotics: Definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods.* 2019;8(3):1–27.

Anexo 1

Recetas sugeridas

01/ Avena con kefir y frutos rojos

1. En una olla pequeña, calienta agua y añade la avena.
2. Cocina a fuego lento durante 7-10 minutos removiendo hasta que espese.
3. Añade semillas de chia y lino al final de la cocción y remueve.
4. Retira del fuego y deja reposar 1 minuto.
5. Sirve en un bol. Añade los frutos rojos y el yogur o kefir por encima.
6. Espolvorea canela por encima.



02/ Quinoa con verduras



1. Cocina la quinoa en agua con una pizca de sal y reservala.
2. En una sartén, saltea el puerro y el ajo en aceite de oliva a fuego medio durante 3-4 minutos.
3. Añade el brócoli y las alcachofas. Cocina 5-6 minutos más, añade un poco de agua si es necesario.
4. Incorpora la quinoa cocida y mezcla todo.
5. Sirve y añade el limón y/o perejil fresco.

03/ Pure de coliflor, zanahoria y cúrcuma

1. Cocina al vapor la coliflor y las zanahorias hasta que estén bien tiernas 10-15 min.
2. Pásalas a una batidora. Añade la cúrcuma, aceite, sal, pimienta y el ajo cocido o crudo.
3. Tritura hasta obtener un puré cremoso. Añade un poco de agua si necesitas aligerarlo.
4. Sirve caliente, espolvoreado con nuez moscada o perejil.



¡Comienza hoy tu camino hacia una vida más saludable!

TELÉFONOS

(55) 1234-5678

(55) 1234-5678

UBICACIÓN

Calle Cualquiera 123.
Cualquiera Lugar

REDES SOCIALES

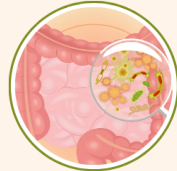
@sitioincreible
www.sitioincreible.com

HORARIO DE ATENCIÓN

Lunes a viernes de 10:00
a.m. a 4:00 p.m.

Nutrición para
portadores sanos
con mutaciones de
predisposición al
cáncer hereditario





DIETA MEDITERRÁNEA ANTIINFLAMATORIA, RICA EN FIBRA FERMENTABLE Y PROBIÓTICOS

La microbiota intestinal, juega un papel crucial en la salud. Su alteración ha sido asociada con diversos cánceres hereditarios, como el cáncer colorrectal, de mama y ovario. Con esta dieta se pretende modular favorablemente la composición y actividad de la microbiota intestinal, promoviendo el crecimiento de bacterias beneficiosas, reduciendo la inflamación y, potencialmente, disminuyendo el riesgo de aparición o progresión de cánceres hereditarios asociados.

Principios clave de esta dieta

- Alta en fibra fermentable (especialmente: FOS, GOS)
- Rica en polifenoles antioxidantes
- Moderada en proteínas animales y baja en grasas saturadas y ultraprocesados
- Con alimentos fermentados
- Evita alimentos que promueven la inflamación

¿Que alimentos me van a beneficiar ?

Alimentos clave

Alcachofa, cebolla, ajo, plátano, manzana, lentejas	→	<i>Bifidobacterium spp.</i>
Avena, aceite de oliva, nueces, brócoli, linaza	→	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
Arroz integral, patata cocida, kéfir	→	<i>Clostridium butyricum</i>
Frutas, cacao puro, té verde, verduras de hoja verde	→	<i>Coprococcus</i>
Kéfir, chucrut, aceitunas, yogur natural, pepino fermentado	→	<i>Lactobacillus casei, plantarum</i>
Yogur tradicional, queso fresco artesanal	→	<i>Streptococcus thermophilus</i>

¿Que alimentos debería disminuir su consumo ?

Alimentos a evitar

Carnes procesadas, alcohol, exceso de grasa animal	→	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
Azúcar refinada, harinas blancas, refrescos	→	<i>E. coli, Enterobacteriaceae</i>
Frituras, estrés, comida rápida	→	<i>Staphylococcus, Streptococcus gallolyticus</i>
Alcohol, café en exceso, tabaco, antiácidos crónicos	→	<i>Helicobacter pylori</i>