

---

# Microbioma humano, cáncer y salud: una revisión

## Human microbiome, cancer and health: a narrative review

*Bernal Gerardo Garro-Mora\**

*Manfred Sandí-Díaz\*\**

---

### Resumen:

La revolución metagenómica en Biología y Medicina ha expandido nuestra comprensión de la gran diversidad de microorganismos con los cuales compartimos planeta y cuerpo. Las tecnologías de secuenciación de ADN han posibilitado el análisis de muestras de una forma expedita, con lo que se ha comenzado a comprender los papeles cruciales que nuestros copasajeros juegan en el metabolismo, fisiología y procesos inmunológicos humanos, y en enfermedades desde los problemas gastrointestinales hasta el cáncer. El objetivo de este artículo es

\* Graduado de la Universidad Nacional (UNA) en Biología con concentración en Biotecnología. Estudios de posgrado en Microbiología de la Universidad de Costa Rica (UCR). Docente de la Escuela de Biología de la Universidad de Costa Rica. Ex- profesor investigador del Laboratorio de Polímeros de la Escuela de Química (UNA). Posee amplia experiencia docente en universidades públicas y privadas. Correo electrónico: osobiste74@gmail.com

\*\* Bachiller en Biología y M.Sc. en Ciencias Biomédicas con énfasis en Fisiología Celular de la Universidad de Costa Rica. Docente, Bioquímica de la Escuela de Medicina y Escuela de Enfermería y Miembro del Comité de Investigación en Salud de la UACA. Docente, Sección de Biología, Escuela de Estudios Generales y Departamento de Anatomía, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: manfredsd@gmail.com

explorar la interacción de los genes humanos con el metagenoma microbiano y mostrar el potencial de su manipulación, desde el punto de vista de la quimioprevención de la carcinogénesis y de su uso como blanco terapéutico. La búsqueda se realizó usando la base de datos PubMed y Open Access como la Public Library of Science (PLOS) entre los años 2000 y 2020. Se concluye que existe una compleja interacción entre genes humanos y microbianos, por lo que dicha relación debe estudiarse profundamente por los profesionales en ciencias de la vida y salud humana.

**Palabras clave:** ADENOCARCINOMA DE COLON - CÁNCER DE SENO - ADENOCARCINOMA GÁSTRICO - ESTROBOLOMA - METABOLISMO - MICROBIOMA - OBESIDAD - RESPUESTA INMUNE - TUMORIGÉNESIS.

### **Abstract:**

The revolution of metagenomics on Biology and the health sciences has opened our understanding, in relation to the great diversity of microorganisms we share the Earth and the body with. DNA sequencing has made it possible to analyze many samples in a fast way, so that we have started to understand the crucial roles our co-passengers play in metabolism and physiology, evolution and human immunology, as well on diseases raging from gastrointestinal ones to cancer. The objective of this work is to explore the interactions between human genes and the microbial metagenome and to show the potential of microbiome manipulation, from the point of view of cancer chemoprevention, and therapeutics. The search was done using PubMed database and Open Access such as Public Library of Science (PLOS) between 2000 and 2020. It is concluded there is a complex interaction among human and microbial genes, and that such interaction must be more deeply studied life sciences and human health professionals.

**Keywords:** COLON ADENOCARCINOMA - BREAST CANCER - GASTRIC ADENOCARCINOMA - ESTROBOLOME - METABOLISM - MICROBIOME - OBESITY - IMMUNE RESPONSE - TUMORIGENESIS.

**Recibido:** 9 de setiembre 2020

**Aceptado:** 31 de octubre 2020

## Introducción

Se denomina microbioma al conjunto de genomas de los microorganismos de la comunidad microbiana (microbiota) que reside en un hábitat del cuerpo: bacterias, protozoos, hongos y virus. El reconocimiento del potencial de manipular el microbioma del intestino lo hace de particular interés en medicina, puesto que ofrece un puerta para el tratamiento de patologías hasta ahora poco o no tratables, muchas de las cuales son pesadas cargas para los habitantes de los países en vías de desarrollo: obesidad, desnutrición, diabetes tipo II, colitis, etc. El estudio del microbioma es, como en el caso de otros estudios metagenómicos, un área compleja e interdisciplinaria que involucra microbiología, ecología, genómica, inmunología y salud pública. Los avances recientes del conocimiento de las interacciones moleculares hospedero-microorganismo han permitido reconocer, con certeza, relaciones causales entre el microbioma humano y el desencadenamiento de diversas patologías tumorales (Goodman y Gardner, 2018).

Temas tan variados como la influencia del microbioma intestinal sobre la acción de los fármacos, la respuesta a la infección, la producción de metabolitos microbianos que mejoran el bienestar y la modulación de la respuesta inmune del hospedero humano desde el nacimiento, son pistas irrefutables de la interacción coevolutiva entre los genomas de los microorganismos y el genoma humano. El conjunto de trabajos publicados en 2005 por *Science* bajo el título *Gut: the inner tube of life*, llamó la atención sobre toda esta amplia gama de interacciones en el tracto digestivo. Los investigadores han identificado desbalances del microbioma en enfermedades tan diversas como el cáncer, inflamación de la vejiga urinaria, obesidad, psoriasis y asma.

En cada ser humano hay unos 20.000 genes propios, y unos 8 millones de genes de los procariontes que viven sobre o dentro de nuestros cuerpos. Los humanos hemos coevolucionado con los microbiomas dentro de nuestro cuerpo. Desde el momento de la primera lactancia se obtiene una microflora natural que modula,

entre otras cosas, el desarrollo del sistema inmune y mantiene las condiciones ecológicas internas estables, minimizando los episodios de infección y permitiendo la recuperación de estos, que deben verse como una sucesión ecológica de microorganismos foráneos en la comunidad estable del intestino. En última instancia, una comunidad microbiana diversa a nivel del tubo digestivo posibilitó la adaptación a nuevos ambientes y distintos alimentos, lo que mejoró, indudablemente, la adaptabilidad de la especie humana a distintos hábitats en el globo.

Hay un aspecto de particular interés en esta interacción entre genomas: la plasticidad o variabilidad del microbioma. Esa plasticidad engloba potencial para su manipulación y, por ende, representa una herramienta para combatir enfermedades como las citadas arriba. Parece que la microflora intestinal, que se obtiene después de la primera alimentación con la leche materna, comienza a verse alterada en el transcurso de la vida a través de la dieta y los medicamentos. Los desbalances en el microbioma se profundizan, así, con el tiempo, hasta que aparece alguna patología. Un ejemplo de ello es la obesidad. El ligamen entre la microbiota y la obesidad había sido previamente reconocido en ratones, iniciándose el interés por la investigación del tema. Se ha demostrado en modelo murino cómo los cambios en la dieta conllevan a alteraciones de la microflora normal y que la manipulación de esta puede revertir la comunidad microbiana a su balance original. Uno de los autores de este tipo de estudios con ratones, el Dr. Liping del Centro para biomedicina de la Universidad Jiao Tong de Shanghái, relata en la sección especial *The gut microbiota*, de Science 2012 (volumen 336), cómo mediante la manipulación de su microbioma a través de dieta y plantas de la medicina tradicional china, logró perder 20 kilogramos en el transcurso de 2 años. Pese a que este tipo de investigaciones son aún incipientes, no se puede negar el potencial beneficio que tendría el poder regular el microbioma en pacientes con tendencia a la obesidad mórbida, una de las enfermedades que se perfila que caracterizará a las sociedades de países en desarrollo durante este siglo.

Pero el interés no se limita a la lucha contra el sobrepeso: temas como el impacto del estado y tipo de nutrición sobre la respuesta inmune, las relaciones con el sistema nervioso (incluidos los efectos reguladores de la dieta y el estado inmunológico, el desarrollo de cambios de humor o patologías como el mal de Alzheimer y el autismo), el desarrollo o promoción de ciertos tipos de cáncer (o las condiciones inflamatorias mediadas por el desbalance en el microbioma, que pueden promover la aparición de células transformadas), son sólo algunos ejemplos de las ramificaciones que el estudio a fondo del microbioma humano puede tener. El que se haya demostrado, en modelos animales, que la presencia de una flora intestinal sana influencia la infiltración linfocítica en los tumores (y, con ello, su атаque inmune), evidencia la trascendencia del microbioma en estas patologías y ayuda a comprender el por qué, por ejemplo, la inmunoterapia en pacientes de cáncer puede ser responsiva o no, dependiendo del estado de la flora intestinal (Murphy J. 2018)

## **Materiales y métodos**

Se elaboró una revisión de literatura de investigaciones internacionales publicadas en las bases de datos electrónicas PubMed, Open Access y PLOS. No hubo restricción de idiomas y se cubrió un período de tiempo de 2000-2018. Se incluyeron artículos tanto de revisiones como de metodología cuantitativa. Se utilizaron como palabras clave para la búsqueda las siguientes: microbioma, cáncer, metabolismo, metagenoma, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de seno. De los artículos seleccionados se extrajo y comparó la información referente a los conocimientos actuales respecto de la interacción entre el microbioma y el hospedero humano, así como de la concerniente a la influencia que tales interacciones tienen sobre el desarrollo de diversas patologías cancerígenas que afectan al paciente humano.

## Resultados

### Interacción microbioma-cáncer

Un aspecto resultante de particular interés en el estudio del microbioma humano es la relación de este con el desarrollo de cáncer. Característico del cáncer, además de su compleja naturaleza molecular, es el hecho de que dicha patología afecta a algunos individuos que se exponen a ciertas condiciones ambientales y/o que poseen predisposición genética, pero a otros, bajo iguales o similares condiciones, no. El por qué el cáncer afecta a los humanos de una manera tan diferencial y compleja es indicativo de que hay otros factores implicados en su desarrollo y manifestaciones, aparte de los citados clásicamente (ambiente y composición genética del paciente). Uno de tales factores, que emerge como un tema de importancia creciente dentro del panorama de la biología del cáncer, es la influencia que sobre éste ejerce el microbioma humano.

Como señalan Plottel y Blaser (2011), la influencia del microbioma sobre el desarrollo de esta patología podría ocurrir a varios niveles: mediante la inducción de la proliferación (por ejemplo, estimulando la proliferación de las células epiteliales por medio del reclutamiento de efectores de la lámina propia); influenciando la acción inmune (y, por tanto, la vigilancia que ésta ejerce sobre la progresión de las células malignas), y a nivel de la quimioterapia (por la influencia del metabolismo microbiano sobre las drogas administradas para el tratamiento). Estos autores señalan que la interacción microorganismos-cáncer puede dividirse en tres clases o tipos: el que implica células del sistema inmune y lleva a inmunosupresión y linfomas; el que involucra interacciones locales con células parenquimatosas del hospedero y puede ocasionar sarcomas y carcinomas y, finalmente, el tipo que se basa en interacciones con epitelios, pero produce efectos distales variados. El cuadro 1 señala algunas de estas interacciones entre microorganismos y cánceres humanos.

## Cuadro 1

Algunas interacciones microorganismo-hospedero que llevan a diversos tipos de cáncer, según la clase de interrelación

Microorganismo(s) o virus Implicado	Clase I: Interacción con células inmunes	Clase II: Interacción con células parenquimales	Clase III: Interacción con epitelios y efectos distales
<i>Helicobacter pylori</i>	Linfoma gástrico del tejido linfoide asociado a mucosa (MALT)	Adenocarcinoma gástrico	Adenocarcinoma esofágico (efecto protector)
Virus de la hepatitis B		Carcinoma hepatocelular	
Virus de la hepatitis C	Linfomas	Carcinoma hepatocelular	
Virus de inmunodeficiencia humana	Linfomas	Sarcoma de Kaposi	
Microbioma asociado a epitelio (interacción metabólica Y cambios en la composición de la comunidad)		Adenocarcinoma de colon	Adenocarcinoma de seno Adenocarcinoma endometrial Adenocarcinoma testicular Adenocarcinoma prostático
Virus Linfotrófico humano tipo 1 de células T	Leucemia adulta de células T		
Herpesvirus huma tipo 8		Sarcoma de Kaposi	
Virus Epstein-Barr	Linfomas	Carcinoma nasofaríngeo	

**Fuente:** Basado y modificado de Plottel y Blaser. (2011).

Para ejemplificar la importancia de tomar en cuenta las interacciones hospedero-microbioma en el estudio y comprensión del cáncer, se discutirán el caso del cáncer gástrico, cáncer de colon (clase II) y cáncer de seno (clase III), así como las relaciones y aspectos de la salud humana, como el sistema inmune y el metabolismo al avanzar la edad.

## Discusión

Es un hecho ahora aceptado que las células humanas están permanentemente expuestas, no sólo a los genes y productos microbianos de los simbioses permanentes, sino de muchos de estancia pasajera en el cuerpo, además, muchas de las toxinas de dichos visitantes o residentes pueden ejercer efectos a larga distancia en el organismo, efectos entre los cuales es prominente el desarrollo de células malignas (Rajagopala, S. *et al.*, 2017).

## Cáncer gástrico

El cáncer de estómago continúa siendo una de las causas primordiales de mortalidad por cáncer a nivel mundial. Hoy se tienen fuertes evidencias de que *Helicobacter pylori* es uno de los microorganismos residentes más antiguos en el tubo gástrico humano, datándose la interacción a tiempos anteriores a la salida de nuestros antepasados desde el este de África (Linz, B. *et al.*, 2007). Es, además, el microorganismo más abundante asociado a la mucosa gástrica y diseminado en toda la especie humana. La interacción con las células de la mucosa estomacal, a través de sistemas de secreción tipo IV, es un mecanismo bastante conocido pero complejo en esta especie, ejemplo del cual es la adhesina CagA. Los individuos que tienen cepas de *H. pylori* que expresan CagA con mayor número de sitios tirosina (que son fosforilados por las quinasas del hospedero), tienen un riesgo más elevado de desarrollar lesiones (gastritis atrófica, metaplasias), las cuales pueden degenerar en cáncer gástrico (Batista, S. *et al.*, 2011).

El punto de interés acá es que, aparte de la propia diversidad fenotípica del microorganismo y de la vía de señalización que éste pueda seguir para estimular a las células del hospedero

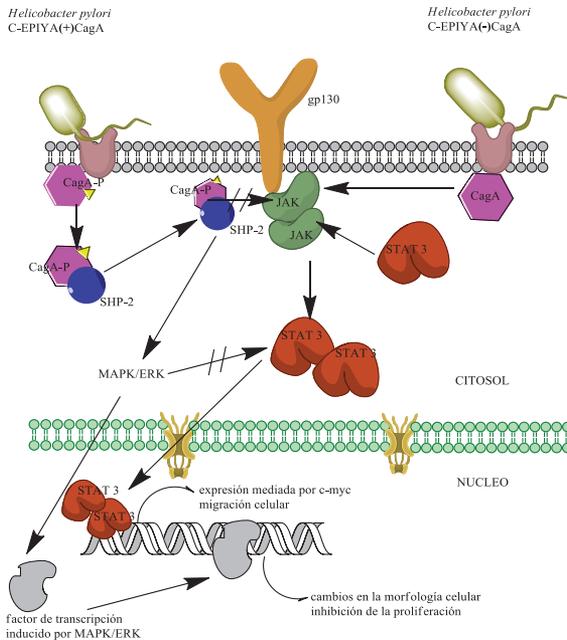
humano, los polimorfismos que las personas presentan (respecto de la expresión de mediadores de la respuesta inmune innata tales como TNF- $\alpha$  o IL-1, por ejemplo), pueden elevar el riesgo de padecer cáncer en los individuos positivos a *H. pylori* (véase por ejemplo el trabajo de El-Omar y colaboradores en 2001, o de Chen y colaboradores en 2004, que detallan cómo niveles elevados en la expresión de IL-1 $\beta$  se asocian con la hiperproducción de ácido clorhídrico estomacal en pacientes con la bacteria y al desarrollo de la malignidad).

Dos modelos alternativos dominan el panorama actual de este tema complejo: la visión clásica de que el cáncer de estómago es inducido directamente por las actividades de *H. pylori* en la mucosa, y el modelo ecológico, según el cual las poblaciones de esta bacteria van degradando la estructura de la mucosa, a través de décadas para ser luego sustituidas por otros microorganismos oportunistas intestinales y orofaríngeos que provocan, finalmente, el desarrollo de la malignidad.

Las actividades de *H. pylori* a nivel de la mucosa gástrica son complejas bioquímicamente hablando y aún falta comprenderlas en su totalidad. Se sabe que la señalización de las células humanas es efectuada por bacterias de cepas que poseen adhesinas CagA, con dominios tirosina (citados arriba) para fosforilación, llamados dominios EPIYA, o sin ellos. La región del genoma bacteriano que codifica estos dominios puede tener algunos segmentos replicados, lo que lleva a la expansión de dichos sitios. De esta forma, existen varias formas de CagA según el tipo de sitios EPIYA y también moléculas de CagA desprovistas de tales dominios de fosforilación. Las bacterias cuyas adhesinas carecen de dominios EPIYA señalizan a las células epiteliales mediante la vía gp130-JAK-STAT3, mientras que las que poseen las formas con dominios C o D lo hacen por la vía de transducción Src-Shp-2-MAPK (Lee y colaboradores, 2010). Una vez activadas las quinasas JAK por bacterias con adhesinas CagA<sup>+</sup>EPIYA<sup>-</sup>, las quinasas reclutan STAT3 al receptor gp130, en donde se activa. STAT3 se transloca entonces al núcleo y activa la expresión de c-myc, lo que da como resultado la respuesta de migración celular. Por su parte, las adhesinas CagA<sup>+</sup>EPIYA<sup>+</sup>, que señalizan mediante pCagA-Shp2, activan a la vía MAPK-ERK, cuyos factores de transcripción nucleares inducen la expresión de genes que producen cambios en la morfología de la célula gástrica, pero que inhiben la proliferación.

Según el modelo molecular elucidado, el receptor gp130 para IL6 es el punto común entre las dos formas de señalización, ya que dicho receptor es el activador de las quinasas JAK, pero dicha activación es inhibida por el dímero pCagA-Shp2, de tal manera que ambas vías de transducción de señal son alternas y se interrumpen entre sí (fig.1). Lo anterior ejemplifica una vez más la complejidad de la interacción de *H. pylori* con el hospedero, ya que sus actividades se expresarán de forma distinta según la región donde se localice, el tipo de vía de transducción empleado, y el tipo de molécula CagA que posea la bacteria (lo que explicaría los distintos fenotipos de las células gástricas colonizadas por *H. pylori*).

**Figura 1.** Modelo de la vía de señalización de las células del epitelio gástrico mediada por *Helicobacter pylori*.



La molécula de CagA bacteriana induce la señalización celular que cambia en la célula gástrica de la vía SHP-2/MAPK/ERK a la vía JAK/STAT, según la posesión o no de dominios de fosforilación tirosínica EPIYA en la adhesina, respectivamente. Un elemento clave en la transducción de la señal es el receptor gp130 de la IL6. Como muestra el esquema, las vías bioquímicas son excluyentes y ocasionan respuestas fenotípicas diferentes. Ver texto para mayor detalle.

La señalización a las células del hospedero regulará, entonces, procesos como la permanencia bacteriana en el epitelio y las respuestas del tejido a la colonización microbiana (tales como la inflamación y las heridas). Esto es muy importante al tomar en cuenta la variabilidad de las poblaciones de esta bacteria en el tiempo, en cuanto al tipo de CagA que pueden expresar (debido a episodios de recombinación de los segmentos repetitivos de DNA para el gene *cagA*, episodios que pueden verse influenciados por el hospedero y su respuesta y por factores ambientales). Estas interacciones dinámicas y complejas pueden afectar la colonización sostenida en el tiempo y el fenotipo expresado por las distintas células colonizadas.

Aparte de la discusión acerca de si los efectos de *H. pylori* en el desarrollo del adenocarcinoma gástrico son más importantes, a corto o largo plazo, está el tema del reclutamiento de células madre a la mucosa, debido a la respuesta inflamatoria ocasionada por la presencia de la bacteria, y del papel de dicho proceso en la carcinogénesis. Entre las células madre tisulares que se cree pueden tener un papel en el desarrollo de los cánceres epiteliales están las células madre de médula ósea. Ya desde 2004 se tienen indicios importantes en modelos animales, en los cuales la infección por *Helicobacter* en ratones C57BL/6 promueve la repoblación de la mucosa gástrica con células derivadas de la médula, que luego progresan por neoplasia y displasia hasta adenocarcinoma intraepitelial (Houghton, J. *et al.*, 2004).

Como explica Shree (2013), las células del cáncer gástrico derivan de células madre del estómago o de células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea (BMDSCs, por sus siglas en inglés). Estas células mesenquimales serían atraídas hacia la mucosa infectada por *Helicobacter*, debido a que las señales inflamatorias activan un proceso de 'homing' de las células madre desde órganos como la médula. A partir de estas células importadas, o de las propias células madre de la mucosa gástrica, derivarían las células tumorales: las evidencias actuales señalan a la existencia de células madre cancerosas en los tumores gástricos. Estudios en los que se ha inducido cáncer gástrico en modelo murino (Takaishi, S, *et al.* 2008), sugieren que las BMDSCs pueden tener un papel directo o indirecto en el desarrollo de tumores epiteliales asociados con procesos inflamatorios crónicos.

El mismo proceso inflamatorio mediado por las bacterias que atrae a las células madre hacia la mucosa gástrica crearía las condiciones de microambiente, en las cuales las células derivadas de la médula se tornan malignas. Estas células transformadas serían las que originan a las células madre del cáncer gástrico, según parece indicar este tipo de estudios.

## Cáncer de seno

El cáncer de seno corresponde al grupo de interacciones en el cual la disbiosis a nivel del microbioma intestinal ejerce efectos distales. Por ejemplo, debido a la dieta o a los xenobióticos ingeridos oralmente, se puede ocasionar una disbiosis a nivel intestinal, la cual puede estimular un aumento del radio neutrófilos-linfocitos, alteración asociada con la disminución de la sobrevivencia de mujeres pacientes de cáncer de seno. Además, los cambios en el microbioma se ven reflejados en cambios en la circulación enterohepática de estrógenos, elevando la producción de estos (un elemento reconocido como estimulador de este tipo de cáncer). El papel del microbioma en el metabolismo de los estrógenos es tan marcado que incluso Plottel y Baser, ya anteriormente citados, proponen que una de las contribuciones más significativas de la microflora intestinal al hospedero humano es, precisamente, el estroboloma, definido como el conjunto de genes bacterianos del microbioma intestinal, cuyos productos son capaces de metabolizar estrógenos.

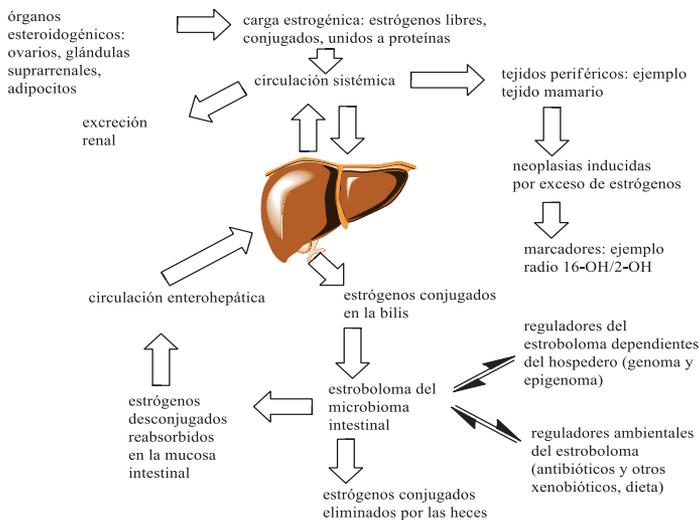
Dentro de este grupo son trascendentes las bacterias con genes para glucoronidasas, las enzimas que catalizan la conjugación y desconjugación de estrógenos. Los estrógenos conjugados son objeto de depuración renal, y el estroboloma actúa sobre ellos, mediante hidrólisis y desconjugación a nivel intestinal, aumentando la reabsorción de estrógenos libres y con ello incrementando el contenido de estos en el hospedero humano.

Los estrógenos, como otras hormonas esteroideas, se forman en los tejidos esteroideogénicos por reacciones de reducción a partir de la molécula de colesterol. En el caso de los estrógenos, las enzimas necesarias para pasar del precursor a la hormona se

encuentran en los ovarios principalmente, puesto que otros tejidos capaces de sintetizarlos (como las glándulas suprarrenales y el tejido adiposo) tienen como limitante la accesibilidad a enzimas aromatasas y precursores androgénicos de 19 carbonos. Como es sabido, los estrógenos son liberados a la circulación como moléculas conjugadas o no conjugadas, entrando en los órganos diana o bien siendo luego absorbidos por filtración renal. Cuando los estrógenos son conjugados en el hígado (por reacciones de sulfonación, glucoronidación o metilación, por ejemplo), se vuelven sujetos de excreción biliar. Estos estrógenos y metabolitos estrogénicos llegan con la bilis al lumen del intestino y es entonces cuando entran en contacto con el microbioma y las actividades de los genomas de dichos microorganismos. Este estroboloma tiene genes para enzimas que desconjugan los estrógenos, los cuales, una vez libres, pueden ser reabsorbidos por la mucosa intestinal. Los efectos fisiológicos producto de este proceso se dan porque, ante un estroboloma cuyos genes para el metabolismo de estrógenos estén aumentados o en desbalance por alguna causa, el hospedero va a tener un aumento en el título de estas hormonas a nivel sistémico, que son distribuidas a los tejidos por vía enterohepática. Esto debe ser tomado muy en cuenta para el caso de cánceres cuya evolución está influenciada por altos volúmenes de estrógenos, como el cáncer de seno.

Los niveles anormalmente altos de estrógenos son inductores potentes del cáncer de seno y estos niveles pueden, entonces, verse seriamente alterados por la composición del microbioma intestinal (ver figura 2). Nuevamente, se observa cómo los insultos al microbioma y su equilibrio pueden llevar a la disbiosis y cómo esta sucesión ecológica indeseada termina produciendo una comunidad microbiana alterada, la cual estimula el desarrollo de neoplasias en el organismo. Ahora bien, los antibióticos (así como algunos efectos reguladores dependientes del hospedero), pueden jugar un papel potencialmente muy importante en la modulación del estroboloma y, por tanto, constituir una herramienta por explotar, para el tratamiento/prevención de este cáncer, particularmente importante en la población femenina a nivel nacional y global.

**Figura 2.** Relación del estroboloma intestinal humano con el metabolismo de los compuestos estrogénicos.



Factores ambientales como la dieta y propios del hospedero (su genómica y epigenómica) afectan la composición y actividades de esta fracción poblacional del microbioma. Los desbalances a nivel intestinal pueden entonces tener efectos distales como la inducción de neoplasias dependientes de los estrógenos, como es el caso del cáncer de seno.

## Cáncer de colon

Pasando de nuevo al tubo digestivo, se tiene el caso de las actividades del microbioma relacionadas con el cáncer colorrectal. Los hallazgos que relacionan a *H. pylori* con el desarrollo de cáncer gástrico llevan a pensar qué relaciones similares existen entre otros microorganismos y diferentes tipos de cáncer del tracto digestivo. Por ejemplo, se encontraron correlaciones entre especies bacterianas y metabolitos en las heces de pacientes con cáncer colorrectal, pero en cantidades diferentes de las de pacientes no enfermos, lo que señala que las actividades alteradas del microbioma intestinal deben jugar un papel también en este caso (Weir TL, et al. 2013). Por ejemplo, se encontró que *Akkermansia muciniphila*, una bacteria que degrada mucinas, estaba presente hasta en cuatro magnitudes más en las muestras de individuos enfermos respecto de los sanos, mientras las bacterias productoras de butirato se ven disminuidas en los individuos

enfermos. Esto estaba correlacionado con la presencia de butirato en las heces de personas sanas, y la de acetato en pacientes de cáncer. Otros metabolitos detectados con presencia aumentada en las muestras de individuos enfermos fueron ácidos grasos mono y polinsaturados, aminoácidos y el ácido biliar conjugado ursodeoxicolato. Pese a que estudios como éste muestran que hay una alteración del microbioma en casos de cáncer de colon, la cuestión a terminar de dilucidarse claramente es si estas alteraciones microbianas son causa, consecuencia o ambas, de la enfermedad.

Utilizando modelo murino, Zackular y colaboradores (2013) encontraron que los animales con cáncer colorrectal muestran, con respecto a los individuos sanos, un incremento en bacterias pertenecientes a los géneros *Akkermansia* (como en el estudio citado arriba), *Odoribacter* y *Bacteroides*, así como una disminución en la abundancia de las familias *Prevotellaceae* y *Porphyromonadaceae*. Además, al inocular ratones libres de microbiota con microflora de los ratones enfermos, hubo un nivel elevado de tumorigénesis en comparación con los ratones inoculados con microbioma de individuos sanos.

Este tipo de hallazgos van en la dirección de mostrar que la composición del microbioma y sus efectos sobre procesos como la inflamación son aspectos importantes en el desarrollo del cáncer de colon y abren la puerta a la posibilidad de evitar este tipo de enfermedad, mediante la manipulación del microbioma. Para entender mejor este tema es imprescindible hablar, aunque sea brevemente, acerca de las interacciones entre el microbioma y el sistema inmune a nivel intestinal.

### **Microbioma y sistema inmunológico intestinal**

El cáncer no es el único proceso biológico afectado por el microbioma y sus desequilibrios. La respuesta inmune, el metabolismo, la acción de los fármacos orales y la inflamación son otros aspectos de sumo interés, donde hay una importante influencia de las comunidades microbianas del cuerpo y que, en muchos niveles, guardan también relación con diversos tipos de cáncer. Por lo tanto, y para tener una visión general y más completa de este complejo panorama, es importante prestar atención a estos otros aspectos de la relación microbioma-salud humana.

Un ejemplo interesante de coevolución es la interacción entre el sistema inmunológico humano y del microbioma intestinal. Esta coevolución se vio influenciada y favorecida por el incremento en la eficiencia digestiva del hospedero (gracias a la degradación de polisacáridos vegetales por parte de los microorganismos, por ejemplo) y por la posibilidad de las comunidades microbianas de tener acceso a los nutrientes de la dieta, de una manera continua. Este proceso de coexistencia ha derivado en que las interacciones hospedero-microflora no se limiten al campo del metabolismo y un ejemplo de ello es la relación con la fisiología inmunológica. La interacción a nivel inmune es ineludible, sobre todo si se considera que un delgado epitelio intestinal es la barrera que separa una diversa comunidad bacteriana de los órganos internos del hospedero, a lo largo de los varios metros de longitud en los que se extiende el intestino (el cual tiene un área total que se estima cercana a los 200 m<sup>2</sup>). Para manejar la alta carga microbiana a nivel intestinal, se utilizan estrategias como la estratificación (el mantenimiento del contacto bacteriano con el epitelio al mínimo posible) y la compartimentalización (confinamiento de las bacterias que penetran más profundamente en sitios definidos del intestino). Ambos procesos son regulados inmunológicamente. Por ejemplo, las células caliciformes son estimuladas a secretar grandes cantidades de mucinas (de naturaleza glicoproteica) que tapiza al epitelio intestinal y minimiza los contactos. Como es sabido, en el colon esa capa mucosa (de unos 150  $\mu\text{m}$  de espesor) está subdividida en una capa externa cargada de bacterias y una interna que no permite la penetración microbiana, en tanto que en el intestino delgado no hay tal estratificación. En este último, la estratificación es mediada por la secreción de proteínas antibacterianas como RegIII $\gamma$ , una lectina epitelial de expresión regulada por receptores tipo Toll. Esta lectina disminuye la cantidad de contactos efectivos bacteria-célula epitelial.

Otro ejemplo de control inmune son las IgA específicas para bacterias intestinales, secretadas por interacción con las células dendríticas que entran en contacto con las bacterias, las cuales logran penetrar la barrera mucosa. Las células dendríticas que han muestreado a las bacterias se dirigen entonces a los parches de Peyer, donde inducen a las células B a producir la inmunoglobulina luego de que las células estimuladas se han movido a la lámina propia. Si aún con estos controles algunas bacterias penetran la barrera intestinal, entonces se enfrentan a la fagocitosis mediada

por los macrófagos de la lámina propia. Algunas de las bacterias se llevarán vivas a los nódulos linfáticos mesentéricos por células dendríticas, con el fin de sintetizar anticuerpos específicos y activar linfocitos T. De esta manera, las bacterias comensales son transportadas entre los órganos del sistema inmune mucoso, sin la posibilidad de penetrar más internamente en el cuerpo, y es a esto a lo que se denomina compartimentalización de la exposición. Las células dendríticas que viajaron al nódulo mesentérico ya no recirculan al intestino, sólo lo hacen las células B activadas y algunas células T.

Un aspecto interesante para tomar en cuenta es la manera en la que el sistema inmune del hospedero humano altera la composición de la comunidad microbiana mediante moléculas de su producción. Un ejemplo de ello serían las  $\alpha$ -defensinas humanas, un tema de interés aún bajo investigación. Y es que resulta ahora obvio que tanto el sistema inmune tiene medios para controlar la composición de los consorcios bacterianos intestinales, como los tienen las comunidades microbianas para moldear la respuesta inmunológica del hospedero, aunque aún no se comprendan bien los detalles. Si bien el sistema inmune actúa como controlador del ecosistema del microbioma, no se sabe cuál sería su influencia sobre la genética de cada especie individual de microorganismo, por ejemplo. Otros focos de interés son la investigación sobre la influencia del microbioma en el desarrollo de las estructuras linfoides, en el modelado de los linfocitos t en la lámina propia, así como el análisis del control de las comunidades microbianas en órganos como las vías respiratorias, la piel y el tracto urogenital.

Por citar un ejemplo, Genome Research en octubre del 2013 cita en uno de sus avances noticiosos un estudio sobre la influencia de los microorganismos de la piel sobre el sistema inmune. Los pacientes con defectos genéticos que implican reducidas respuestas inmunológicas y la presencia de eczemas tienen en su piel microorganismos (bacterias y hongos) ausentes en pacientes sin dichas patologías. Los investigadores ahora comprenden que los desbalances en la composición microbiana en partes de la piel pueden aumentar el riesgo de ciertas enfermedades y que el sistema inmune del hospedero afecta qué tipo de carga microbiana se lleva en la piel.

## Microbioma, edad y metabolismo

Las interacciones en la actividad metabólica del microbioma intestinal con la fisiología del hospedero inician desde el nacimiento y comprenden una serie de mecanismos regulados, de manera compleja, por la composición genómica del hospedero humano, su dieta y estilo de vida. La comunidad pionera microbiana, impuesta por la madre mediante la primera lactancia, se ve sometida a un proceso de sucesión ecológica durante las diferentes etapas de la vida de la persona, siendo el primero de esos cambios el pasar de un dominio de las bacterias aerobias a uno de bacterias anaerobias, sucesión que coincide con la actividad primera del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, que regula el sistema nervioso entérico. Las poblaciones microbianas que se establecen en el intestino influyen, mediante los productos proteicos codificados por sus genomas, vías bioquímicas, fisiológicas y procesos inmunológicos humanos. Sólo por citar un ejemplo, las células enteroendócrinas (que producen proteínas implicadas en la reserva de lípidos y en la asimilación de alimentos) son activadas por los ácidos grasos de cadena corta de origen microbiano, que actúan mediante receptores ligados a proteínas G heterotriméricas, tales como GPR41 (Samuel, B. *et al.*, 2008).

Actividades conjuntas del genoma eucarionte humano y el metagenoma del microbioma intestinal explican la producción de ácidos grasos de cadena corta, colina, ácidos biliares, vitamina y neutralización de esteroides, por ejemplo. Debido a este delicado balance entre el metabolismo de la microflora y el metabolismo del hospedero, es lógico que los cambios en la dieta a lo largo de la vida, así como la ingesta de medicamentos y otros tipos de drogas, terminen por alterar la composición de la comunidad microbiana y, con ello, el perfil metabólico y la susceptibilidad a ciertas enfermedades en el individuo. Es tanta la influencia del microbioma en la salud que se ha acuñado el término disbiosis intestinal, para definir la condición de desbalance microbiano en el tubo digestivo.

Con la adultez y la edad avanzada se dan cambios en el sistema inmune que también afectan el microbioma intestinal el cual, por lo demás, es bastante uniforme en el adulto en condiciones de homeostasia. El adulto mayor a 60 años tiene

menos clostridios y bifidobacterias que los individuos jóvenes, aumento de los anaerobios facultativos y cambios en los ratios *Bacteroidetes/Firmicutes* (Mariat y colaboradores, 2009), notándose un incremento de los firmicutes. Hoy se entiende que procesos como la regulación de la temperatura corporal y otros pueden depender al menos en parte de las actividades metabólicas del microbioma. Entre las interacciones a nivel del sistema gastrointestinal, que al día se conocen entre el microbioma y el hospedero humano, podemos citar los siguientes: producción de vitaminas endógenas (K, biotina, ácido fólico, B12, tiamina y otras) por *Bifidobacterium sp.*; conversión de la colina de la dieta en trimetilamina por *Bifidobacterium sp.* y *Faecalibacterium sp.* (los derivados del metabolismo de la colina modulan el metabolismo lipídico y se asocian con patologías como el hígado graso no dependiente del consumo de alcohol, diabetes y enfermedad cardiovascular); biotransformación de sales biliares por *Bacteroidetes sp.*, *Clostridium sp.* y *Eubacterium sp.* (que desconjugan los ácidos ligados a glicina y taurina y facilitan la reabsorción en el íleo). Los cometabolitos de los ácidos biliares (es decir, los metabolitos producidos por la interacción de las enzimas de los mamíferos y las enzimas microbianas) son ligandos para los receptores hormonales nucleares, tales como el receptor farnesoide X. Este receptor regula la expresión de un aura diversa de genes relacionados con el metabolismo de carbohidratos, lípidos, ácidos biliares y de otros implicados en la regulación de la respuesta inmune innata intestinal (Vavassori, P. et al., 2009). Todo ello implica una interacción sutil entre los productos de los genomas del hospedero y su microbioma y que, ejemplificado en el caso del cometabolismo de las sales biliares, muestra la necesidad de estudios profundos en el área: la mayoría de los grupos bacterianos tienen acción hidrolasa para ácidos biliares y en enfermedades como el cáncer de colon se han encontrado altos títulos de ácidos biliares secundarios en varios fluidos corporales (Ridlon, J. A, 2006).

### Microbioma y fármacos

Los xenobióticos no son sólo sustancias sintéticas que se acumulan en el medio ambiente, producto de la actividad antropogénica. Los aditivos de la dieta en los alimentos procesados, tan ampliamente consumidos en la sociedad moderna, así como

los productos farmacéuticos (entre ellos de muy alta importancia los antibióticos), son xenobióticos ajenos al cuerpo. La idea de que hubiese alguna influencia de los millones de millones de microorganismos del tracto digestivo sobre la actividad de estas sustancias (y viceversa: la influencia de tales moléculas sobre la comunidad microbiana), no revestía importancia mayor en el pensamiento biomédico, hasta ahora. Si se piensa en la administración de medicamentos orales, por ejemplo, se sabe hoy que la sola presencia de una diversa comunidad intestinal de bacterias implica la existencia de múltiples (y aun ciertamente muy poco conocidas) enzimas de origen procarionte que pueden, sumadas a las propias enzimas eucariontes humanas, influenciar el metabolismo de tales xenobióticos de maneras algunas conocidas y otras seguramente insospechadas. Pero eso no es todo: no se conoce a ciencia cierta cuál es el efecto indirecto que pueda tener el microbioma por alteración de la expresión del genoma del hospedero humano, llevándolo a interferir o alterar el metabolismo de los medicamentos ya a nivel sistémico.

El ejemplo más cercano a la cotidianeidad es, obviamente, el uso de antibióticos de amplio espectro. Las alteraciones de la comunidad microbiana normal, después del uso de tales antibióticos, pueden persistir por períodos de tiempo variables, después del término del tratamiento y se sabe que las concentraciones de los metabolitos presentes en las heces cambian durante la administración, lo que demuestra una alteración bioquímica del microbioma. Todavía no se conocen las implicaciones a la salud de manera clara, pero hay algunas evidencias notorias: los individuos que han tenido tratamiento antibiótico son más susceptibles a una infección por *Clostridium difficile* (Chang J. Y. et al, 2008), una bacteria que ha causado infecciones a nivel nosocomial en Costa Rica. Es evidente que el intestino tiene una comunidad microbiana que, en condiciones de homeostasia, mantiene a raya la invasión y subsecuente sucesión ecológica de bacterias patógenas. Los insultos químicos de la dieta y los tratamientos rompen con este equilibrio microbiológico y, en el futuro, la interacción de lo que se ingiere como alimento o como medicamento con el microbioma tiene que ser tomada muy en cuenta, para potenciar los efectos positivos y disminuir los efectos adversos sobre la salud del paciente.

Otros ejemplos pueden ayudar a comprender la importancia de este campo de estudio. *Eggerthella lenta*, que es un componente frecuente del microbioma humano, es capaz de reducir un doble enlace del anillo de lactona de la digoxina, un glucósido cardiotónico proveniente del género *Digitalis* y muy usado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (Saad R. et al. 2012, Viswanathan, V.K, 2013, Haiser, H. et al, 2013). Un tercer ejemplo es la levodopa, un medicamento antiparkinsoniano que se administra oralmente y logra atravesar la barrera hematoencefálica. Ya en el sistema nervioso central, las reacciones de descarboxilación en el tejido la transforman en dopamina. La mala noticia es que esta reacción también ocurre a nivel intestinal mediada por descarboxilasas microbianas, lo que implica una disminución en la cantidad del medicamento que alcanza el tejido diana y explica la variabilidad en la respuesta de los pacientes al tratamiento (Sousa T, et al, 2008). La eficiencia de los medicamentos que utiliza el ser humano puede verse entonces alterada en condiciones *in vivo*, sin ni siquiera haber alcanzado los tejidos hepáticos donde los fármacos son procesados por el organismo.

Indirectamente, los microorganismos del microbioma secretan metabolitos que pueden ser sustrato de las enzimas que el hospedero humano necesita para activar o procesar los medicamentos, lo que conlleva a la disminución de los efectos farmacológicos esperados o incluso volverlos más tóxicos o longevos en circulación sistémica.

### Los microbiomas y nosotros

Los ejemplos arriba citados son solamente la punta del iceberg del complejo panorama de interacciones hospedero-microbioma, que apenas se empieza a comprender. La piel, las vías respiratorias, urogenitales y el tubo digestivo son hábitats para una comunidad biodiversa, cambiante y que coevoluciona con el hospedero humano. Esta compleja comunidad influencia, con los productos de sus genes, las actividades fisiológicas de cada persona. A su vez, el sistema inmune (modulado por el genoma de cada individuo) influencia el tipo de microorganismos que interactúan

entre sí en estos complejos consorcios. Son dos universos genéticos avanzando y modulándose en conjunto: ¡el genoma humano con unos 23.000 genes y el metagenoma microbiano con más de 3 millones! La influencia del metagenoma en la homeóstasis corporal es compleja y apenas comienza a vislumbrarse, prueba de ello son, por ejemplo, el eje microbiota-intestino-cerebro (el cual regula la producción de metabolitos microbianos que, a su vez, regulan desde la producción de neurotransmisores hasta la conducta); la emergente relación microbioma-depresión; la producción de toxinas urémicas por ciertas especies como *Fusobacterium* y *Eggerthella sp*, que ocasionan enfermedad renal (y la disminución de esas especies nocivas por otras benéficas como *Bifidobacterium animalis*), así como el área de la Farmamicrobiómica (que estudia la forma en la que el microbioma altera, mediante las enzimas de los microorganismos, la bioaccesibilidad, estructura y funciones de las drogas o medicamentos consumidos por el paciente (afectando entre otras cosas la inmunoterapia y el tratamiento del cáncer) (Capuco, A, et al, 2020, Wang, X, et al, 2020, Weersma R.K, et al, 2020). No se puede escapar de la ineludible convivencia con los miles de microorganismos que nos acompañan desde el nacimiento hasta la muerte. Es hora de conocer más y aprender a modular a nuestros pasajeros obligatorios, quienes podrían en el futuro próximo ayudarnos a enfrentar patologías que hasta ahora han eludido un tratamiento efectivo en parte, seguramente, a que no se han manejado teniendo en cuenta el componente microbiano y metagenómico que les imprime una particularidad hasta hace poco desdeñada. Es difícil pensar en un mejor ejemplo de un tipo así de patología que el cáncer.

## Referencias

- Batista, S. A., Rocha, G. A., Rocha, A., Saraiva, I., Cabral, M., Oliveira, R. C. & Queiroz, D. (2011). Higher number of *Helicobacter pylori* CagA EPIYA C phosphorylation sites increases the risk of gastric cancer, but not duodenal ulcer. *BMC Microbiol.*, 11: 61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3073878/>
- Capuco, A., Urits, I., Hasoon, J., Chun, R., Gerald, B., Wang, J. K., Kassem, H., Ngo, A. L., Abd-Elseyed, A., Simopoulos, T., Kaye, A. D. & O. Viswanath. (2020). Current Perspectives on Gut Microbiome Dysbiosis and Depression. *Advanced Therapy*, 37:1328-1346. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7140737/>
- Chang J. Y., Antonopoulos, D. A., Kalra, A., Tonelli, A., Khalife, W. T., Schmidt, T. M. & Young, V. B. (2008). Decreased Diversity of the Fecal Microbiome in Recurrent Clostridium difficile-Associated Diarrhea. *Journal of Infectious Disease*, 197, 435-439. <https://academic.oup.com/jid/article/197/3/435/2908675>
- Chen, A., Li, C. N., Hsu, P. I., Lai, K. H., Tseng, S.S., Hsu, P. N., Lo, G. H., Lo, C. C., Lin, C. K., Hwang, I. R., Yamaoka, Y. & Chen, H. C. (2004). Risks of interleukin-1 genetic polymorphisms and Helicobacter pylori infection in the development of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*, 20(2): 203-11. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2004.01826.x>
- El-Omar, E.M., Carrington, M., Chow, W.H., McColl, K. E., Bream, J. H., Young, H. A., Herrera, J., Lissowska, J., Yuan, C. C., Rothman, N., Lanyon, G., Martin, M., Fraumeni J. F. & Rabkin, C. S. (2001). The role of interleukin-1 polymorphisms in the pathogenesis of gastric cancer. *Nature*, 412, 99. <https://www.nature.com/articles/35083631>
- Goodman, B. & Gardner, H. (2018). The microbiome and cancer. *J Pathol*, 244:667-676. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29377130/>

- Haiser, H. J., Gootenberg, D. B., Chatman, K., Sirasani, G., Balskus, E. P. & Turnbaugh, P. J. (2013). Predicting and Manipulating Cardiac Drug Inactivation by the Human Gut Bacterium *eggerthella lenta*. *Science*, 341 (6143), 295-298. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3736355/>
- Houghton, J., Stoicov, C., Nomura, S., Rogers, A. B., Carlson, J., Li, H., Cai, X., Fox, J. G., Goldenring, J. R., & Wang, T. C. (2004). Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science*, 306, 1568–1571. <https://science.sciencemag.org/content/306/5701/1568>
- Linz, B., Balloux, F., Moodley, Y., Manica, A., Lia, H., Roumagnac, P., Falush, D., Stamer, C., Prugnotte, F., Van der Merwe, S. W., Yamaoka, Y., Graham, D. Y., Pérez-Trallero, E., Wadstrom, T., Suerbaum, S. & Achtman, M. (2007). An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature*, 445, 915–918. <https://www.nature.com/articles/nature05562>
- Mariat, D., Firmesse, O., Levenez, F., Guimaraes, V. D., Sokol, H., Dore, J., Corthier, G. & Furet, J. P. (2009). The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiology* 9, 123. <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2180-9-123>
- Murphy J. F. (2018). The human microbiome: an emerging paradigm for better health. *MOJ Immunology*, 6 (2):54-55. <https://medcraveonline.com/MOJI/the-human-microbiome-an-emerging-paradigm-for-better-health.html>
- Plottel, C.S. & Blaser M. J. (2011) Microbiome and malignancy. *Cell Host and Microbiome* 10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3264051/>
- Rajagopala, S. V., Vashee, S., Oldfield, L. M., Suzuki, Y., Venter, J. C., Telenti, A. & Nelson, K. E. (2017). The human microbiome and cancer. *Cancer Prev Res*, 10 (4): 227-234. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28096237/>

- Ridlon, J. M., Kang, D. J. & Hylemon, P. B. (2006). Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *Journal of Lipid Research*, 47, 241-259. <https://www.jlr.org/content/47/2/241>
- Saad R., Rizkallah, M. R. & Azis, R. K. (2012). Gut Pharmacobiomics: the tip of an iceberg of complex interactions between drugs and gut-associated microbes. *Gut Pathogens*, 4:16. <https://gutpathogens.biomedcentral.com/articles/10.1186/1757-4749-4-16>
- Samuel, B., Abdullah, S., Motoike, T., Rey, F. E., Backhed, F., Manchester, J. K., Hammer, R. E., Williams, S. C., Crowley, J., Yanagisawa, M. & Gordon, J. I. (2008). Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105: 16767. <https://www.pnas.org/content/105/43/16767>
- Singh, S. R. (2013). Gastric cancer stem cells: A novel therapeutic target. *Cancer Letters* 10 (1), 338:110-119. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304383513002784?via%3Dihub>
- Sousa T., Paterson, R., Moore, V., Carlsoon, A., Abrahamsson, B. & Basit, A. W. (2008). The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 363: 1-25. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517308004985?via%3Dihub>
- Takaishi, S., Tomoyuki, O. & Wang, T. C. (2008). Gastric Cancer Stem Cells. *Clin Oncol.* 26(17): 2876–2882. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2743304/>
- Vavassori, P., Mencarelli, A., Renga, B., Distrutti, E. & Fiorucci, S. (2009). The bile acid receptor FXR is a modulator of intestinal innate immunity. *The Journal of Immunology*, 183. <https://www.jimmunol.org/content/183/10/6251>

Viswanathan, V. K. (2013). The meddling microbes midst our medicines. *Gut Microbes*, 4:5, 359-360. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/gmic.26250>

Wang, X., Yang, S., Li, S., Zhao, L., Hao, Y., Qin, J., Zhang, L., Zhang, C., Bian, W., Zuo, L., Gao, X., Zhu, B., Lei, X., Gu, Z., Cui, W., Xu, X., Li, Z., Zhu, B., Li, Y., ... Ren, F. (2020). Aberrant Gut Microbiota Alters Host Metabolome and Impacts Renal Failure in Humans and Rodents. *Gut* 0: 1-12. <https://gut.bmj.com/content/gutjnl/early/2020/04/02/gutjnl-2019-319766.full.pdf>

Weersma, R., Zhernakova, A. & Fu, J. (2020). Interaction between drugs and the gut microbiome *Gut* Published Online First: 14 May 2020. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320204

Weir, T. L., Manter, D. K., Sheflin A. M., Barnett, B. A., Heuberger A. L. & Ryan, E. P. (2013). Stool Microbiome and Metabolome Differences between Colorectal Cancer Patients and Healthy Adults. *PLoS ONE*, 8(8): e70803. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0070803>

Zackular, J. P., Baxter, N., Iverson, K. D., Sadler, W. D., Petrosino, J. F., Chen, G. Y. & Schloss, P. D. (2013). The gut microbiome modulates colon tumorigenesis. *mBio*, 4(6): e00692-13. <https://mbio.asm.org/content/4/6/e00692-13>