

La aplicación de los probióticos en el cáncer: una actualización

DOI: 10.5281/zenodo.12723538

AUTORES

Marco Antonio Medina Ortega, M.D. Especialista en Cirugía General, Docente Universidad del Cauca de la cátedra cuidados generales y neurológicos del paciente en pos operatorio, Popayán, Colombia.

Isaac Arbeláez Quintero, M.D. Profesor de la Materia de Farmacología, Maestría Universidad del Valle - Ciencias biomédicas. Facultad Ciencias de la Salud-Pontificia Universidad – Javeriana – Cali, Colombia.

Humberto Alejandro Nati Castillo, M.D. Residente de Medicina interna- Universidad Libre Seccional Cali- Departamento de Medicina Interna. Valle del cauca, Colombia.

Robert Alexander Cuadrado Guevara, M.D. Universidad Tecnológica de Pereira- Departamento de Medicina Interna- Clínica de los Rosales, Pereira, Colombia.

Juan Carlos Álvarez Camargo, M.D. Residente de Medicina Familiar – Pontificia Universidad Javeriana de Cali, Colombia.

Maira Alejandra Guayambuco Medina, M.D. Residente de Medicina Familiar – Investigadora Ritmos circadianos y riesgo cardiovascular, Pontificia Universidad Javeriana de Cali, Colombia.

Helbert Fernando Rodríguez Franco, M.D. Especialista en medicina de urgencias y cuidado crítico, Epidemiólogo. Coordinador Médico Unidad Funcional Urgencias. Clínica de los Rosales, Pereira, Colombia.

Jhan Sebastian Saavedra Torres, M.D. M. Sc en Cuidados paliativos- Universidad de Nebrija (Madrid- España). Residente de Medicina Familiar – Departamento de Clínicas Médicas- Pontificia Universidad Javeriana de Cali, Colombia

Medina-Ortega, M.A. Arbeláez-Quintero, I Nati-Castillo, H.A. Cuadrado-Guevara, R. A. Álvarez-Camargo, J.C. Guayambuco-Medina, M.A. Rodríguez-Franco, H. F. Saavedra-Torres, J.S.

“La aplicación de los probióticos en el cáncer: una actualización”

SANUM 2024, 8(3) 86-101

Resumen

El cáncer es un grave problema de salud pública mundial. La incidencia y la mortalidad por cáncer han ido en constante aumento durante el siglo pasado en la mayoría de los lugares del mundo; y la aplicación de los probióticos adicionales se están volviendo cada vez más importantes. Además, varios estudios han demostrado el potencial de los probióticos en la prevención y el tratamiento del cáncer a través de la modulación del microbiota, la modulación inmunitaria, la translocación bacteriana reducida. Los trastornos gastrointestinales son frecuentes en términos de salud humana, tanto los probióticos como los prebióticos desempeñan un papel importante en el tratamiento profiláctico de diversas afecciones intestinales agudas y crónicas. Estudios experimentales demuestran datos que confirman in vivo e in vitro que la modulación del microbiota al tomar probióticos es una opción para prevenir y tratar estos efectos secundarios de la quimioterapia y radioterapia.

Palabras clave:

Agentes anticancerígenos;
Colon;
Neoplasias del Colon;
Lactobacillus acidophilus;
Probióticos

The application of probiotics in cancer: an update

Abstract

Cancer is a serious global public health problem. Cancer incidence and mortality have been steadily increasing over the past century in most parts of the world; and the application of additional probiotics is becoming increasingly important. In addition, several studies have demonstrated the potential of probiotics in the prevention and treatment of cancer through microbiota modulation, immune modulation, reduced bacterial translocation. Gastrointestinal disorders are common in terms of human health, both probiotics and prebiotics play an important role in the prophylactic treatment of various acute and chronic intestinal conditions. Experimental studies show data that confirm in vivo and in vitro that modulation of the microbiota when taking probiotics is an option to prevent and treat these side effects of chemotherapy and radiation therapy.

Key words:

Anticarcinogenic Agents;
Colon;
Lactobacillus acidophilus;
Colonic Neoplasms;
Probiotics.

Autor de Correspondencia:

**Jhan Sebastian Saavedra
Torres**

✉ [jhansaavedra2020@
gmail.com](mailto:jhansaavedra2020@gmail.com)

Tipo de artículo:

Artículo de revisión.

Sección:

Medicina. Oncología

F. recepción: 27-05-2024

F. aceptación: 02-07-2024

DOI: [10.5281/zenodo.12723538](https://doi.org/10.5281/zenodo.12723538)

Objetivos

- Describir la aplicación de los probióticos en el cáncer con evidencia científica, acerca del beneficio de aplicar en el paciente oncológico.
- Referenciar los datos y resultados de estudios investigativos in vivo e in vitro que describan el consumo o uso regular de probióticos como terapia alternativa e inmunomoduladora en el microbiota intestinal, producción de carcinógenos, y compuestos antitumorales.

Introducción

Los cánceres gastrointestinales son un problema de salud destacado, con alta carga de mortalidad. El cual representan el 25 % de todos los cánceres y el 9 % de todas las causas de muerte por cáncer en el mundo (1). La incidencia de algunos tipos de cánceres gastrointestinales ha disminuido; sin embargo los cánceres gastrointestinales son neoplasias de tipo maligna que en el equipo médico son de grandes desafíos para prevenir y tratar (1,2).

Los estudios más recientes y más de la mitad de todos los cánceres gastrointestinales son causados por factores de riesgo modificables (3), incluidos el consumo de alcohol y el tabaquismo, desequilibrio en el microbiota intestinal, así como infecciones, dieta y obesidad (1,4).

El conjunto de probióticos en el colon normal está íntimamente involucrado en la etiología de las enfermedades inflamatorias del intestino como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (5,6). Estas condiciones suelen ser refractarias a los tratamientos convencionales que implican el empleo de fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores, lo que ha llevado a la búsqueda de terapias alternativas basadas en el uso de probióticos, prebióticos (7,8).

Actualmente experimentos han demostrado que el *Lactobacillus reuteri* y la reuterina descomponen la masa tumoral, induciendo la muerte de las células cancerosas e inhibiendo el crecimiento de nuevas células (9,10).

Los pacientes con diagnósticos de cáncer en colon desarrollan una pérdida de concentración de sus microorganismos que permiten regular su comunicación con el sistema inmune y el tejido intestinal (11,12). Concomita con rutas y señales moleculares que se comportan con desequilibrio cuando hay pérdida de su microorganismo defensor. Entre mayor sea la pérdida de microorganismos benefactores en el cuerpo, mayor es el riesgo de promover células pro oncológicas ante la inflamación (5,6).

Además, se descubrió que la ingesta de fibra dietética, la suplementación con prebióticos y el trasplante de microbiota fecal mejoran la proporción de células T CD8+ intratumorales a T-reg en las clínicas (13,14).

Todo paciente con tratamientos para estados oncológicos en colon, desarrolla un cambio en la concentración de sus bacterias benéficas y de características normales. Además, se cuenta con rutas celulares inflamatorias en el intestino que se retroalimentan positivamente a no perder el equilibrio si los probióticos que la rodeen se comporten como pro inflamatorios y de virulencia patógena. Es una responsabilidad medico clínica en buscar tratamientos y manejos farmacológicos que reduzcan el fenómeno intestinal proinflamatorio que persiste en los pacientes oncológicos (5,6).

La microbiota intestinal afecta aspectos del metabolismo de los fármacos, la farmacocinética, el efecto anticancerígeno y la toxicidad (15). La tasa de absorción y biodisponibilidad de muchos fármacos orales, incluidas las terapias contra el cáncer, depende de su exposición en el intestino a las enzimas bacterianas y del huésped antes de ingresar a la circulación (16).

Hoy en día, además de introducir la nueva tecnología, metodología para el diagnóstico y manejo de los cánceres gastrointestinales; algunos aspectos adicionales se están volviendo cada vez más importantes (17,18). Hay varias evidencias epidemiológicas que apoyan un papel protector de los probióticos contra el cáncer (19,20).

Las bacterias del ácido láctico y sus sustancias celulares pro bioactivas, ejercen muchos efectos beneficiosos en el tracto gastrointestinal (17), liberando varias enzimas en la luz intestinal que ejercen efectos sinérgicos potenciales en la digestión y alivian los síntomas de malabsorción intestinal (18).

Las cepas probióticas, principalmente las bacterias del ácido láctico y las bifidobacterias, se definen como microorganismos vivos que tienen un impacto beneficioso en humanos o animales al mejorar su equilibrio microbiano intestinal (20). El cuerpo humano alberga tantas células microbianas como todas nuestras células somáticas y germinales combinadas (18,19).

Se ha demostrado que los probióticos son seguros para usar a largo plazo (21,22). Y se encontró que el uso a largo plazo de probióticos condujo a cambios beneficiosos en el microbioma intestinal. Al igual que la dosis, la duración de la toma de probióticos varía según las cepas bacterianas y el producto específico (18,19).

LOS PROBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER GASTROINTESTINAL

La microbiota regula la respuesta a diferentes tipos de quimioterapia contra el cáncer al afectar su mecanismo de acción y toxicidad. El oxaliplatino se usa junto con otros medicamentos para tratar el cáncer avanzado de colon o recto, cambia el conjunto de probióticos reguladores (16).

Cuando se determina la formulación de ciclofosfamida que tiene como objetivo tratar el cáncer, actúa retardando o deteniendo el crecimiento de las células cancerosas en su cuerpo. Ambos medicamentos tienen actividad anticancerígena se ve afectada por la microbiota intestinal, que prepara a las células mieloides para la producción de especies reactivas de oxígeno en el caso del oxaliplatino y facilita la inducción de una respuesta de células T anticancerígenas en el caso de la ciclofosfamida (16).

Además, varios estudios han demostrado el potencial de los probióticos en la prevención y el tratamiento del cáncer a través de la modulación del microbiota, con efectos en la reducción de la formación de tumores y metástasis (23,24), por medio de mecanismos y vías que trabajan en la modulación inmunitaria, la translocación bacteriana reducida, la actividad antiinflamatoria y anti patogénica (17,18).

Atributos de prevención del cáncer por los probióticos cada día va aumentando la literatura que vincula al consumo de productos lácteos fermentados con probióticos de bacterias del ácido láctico (25,26), desnudando datos de que puede provocar efectos antitumorales, permite a los linfocitos T actuar en pro de no promover vías celulares que perpetúen la inmortalidad de células malignas (17,18).

Los probióticos, específicamente *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, tienen un largo historial de seguridad y se consideran generalmente reconocidos como seguros (13,14). Se han mostrado prometedores en la prevención y el tratamiento del cáncer en varios tipos de cáncer (27,28).

Las células T CD8+ preparadas pueden eventualmente desencadenar la respuesta inmunitaria antitumoral, mientras que las células T CD4+ pueden ayudar a la respuesta inmunitaria adaptativa mediante la secreción de citoquinas y la estimulación de la superficie (27,29).

Las células T CD4+ pueden diferenciarse en células T-reg inmunosupresoras y células Th17. Las células T-reg pueden bloquear las respuestas inmunitarias exageradas generadas durante la inmunoterapia y proteger al huésped del daño inflamatorio (27,29). Mientras que las células T-reg también previenen la respuesta inmune contra las células tumorales (28,30,31).

Impacto del uso de probióticos en los resultados clínicos de la terapia con inhibidores del punto de control inmunitario en pacientes con cáncer describe buenos resultados (31,32). no se puede pasar por alto que la disbiosis de la microbiota intestinal puede conducir a un efecto terapéutico deficiente de los inhibidores del punto de control inmunitario (32).

Los pacientes con cáncer gástrico con complicaciones de enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca suelen estar acompañados de un trastorno de la microbiota intestinal, que puede estar involucrado en la aparición y desarrollo de diversos trastornos (33,34). La intervención de probióticos es de gran ayuda para reparar la barrera de la mucosa intestinal en los pacientes, lo cual es digno de divulgación y aplicación (11,35).

El análisis de las características en la microbiota intestinal de pacientes con cáncer gástrico con complicaciones de enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca, resalta que la microbiota intestinal de los pacientes referidos contienen una mayor cantidad de Firmicutes y una menor cantidad de Bacteroidetes (33,34); principalmente porque los Bacteroidetes pueden participar en el metabolismo de una variedad de sustancias, y promover la formación de vasos sanguíneos en la mucosa intestinal y mantener el metabolismo equilibrado de la flora intestinal normal (35).

Sin embargo, en pacientes con cáncer gástrico con complicaciones de enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca, tienen menos bacterias beneficiosas que puedan mantener el metabolismo intestinal, lo que puede agravar el paciente oncológico con diagnóstico de cáncer gástrico (11,35).

DIARREA: EN PERSONAS CON CÁNCER

La diarrea es uno de los efectos adversos más comunes y problemáticos relacionados con la quimioterapia o la radioterapia en personas con cáncer (36,37). Su incidencia reportada ha sido tan alta como 50% a 80% (38).

La calidad de la certeza revelada por la colaboración de Cochrane refiere que los probióticos como prevención de diarrea en pacientes con cáncer fue de baja a muy baja (39). Excepto que los efectos de los probióticos en el tratamiento de la diarrea, la certeza de la evidencia fue moderada (40). Los efectos secundarios graves estuvieron ausentes en todos los estudios (41).

Los probióticos para la prevención y el tratamiento de la diarrea relacionada con la radioterapia o la quimioterapia sola, demuestran que la medicación de rescate o la aparición de eventos adversos

La aplicación de los probióticos en el cáncer: una actualización

tuvieron poco poder estadístico y fueron heterogéneos (40,41).

El manejo de estos síntomas puede ser un desafío, aunque las estrategias de tratamiento disponibles generalmente se ignoran o se subutilizan (42,43). Tenemos datos de ensayos clínicos y experimentales acerca de la radioterapia para el cáncer pélvico, el cual sugieren un beneficio potencial para los probióticos ante los efectos secundarios asociados con la enteritis por radiación aguda ocurren hasta en el 75% de los pacientes (41).

Se tiene reporte que respalda que los efectos de los probióticos en la prevención o el tratamiento de la diarrea relacionada con el tratamiento del cáncer es insuficiente (44,45). Sin embargo, los probióticos parecen ser seguros, ya que ningún estudio ha encontrado efectos secundarios graves (2,38).

La lesión intestinal por radiación ionizante es una entidad clínicamente importante, ya que los síntomas de enteritis ocurren comúnmente después de la radioterapia para las neoplasias malignas pélvicas (41,42,46).

El papel del microbiota en la modulación de la respuesta a la radioterapia contra el cáncer aún no se ha caracterizado por completo. Sin embargo, se ha descrito que los ratones libres de gérmenes son menos susceptibles a la toxicidad de la radiación que los ratones criados convencionalmente, y la evidencia en humanos y animales de experimentación sugiere que la composición del conjunto de probióticos intestinal puede afectar la gravedad de la toxicidad de la mucosa inducida por la radiación.

La toxicidad gastrointestinal después de la radioterapia para el cáncer pélvico es una complicación importante; los síntomas informados con mayor frecuencia incluyen sangrado rectal, diarrea e incontinencia fecal, que deterioran sustancialmente la calidad de vida de los pacientes (41).

YOGUR MODULA LA RESPUESTA INMUNITARIA

La enfermedad inflamatoria intestinal, una enfermedad crónica inmunomediada, que incluye la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (47), se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de colon (48). La regulación de la respuesta inmune inflamatoria es uno de los mecanismos por los que el yogur podría prevenir el riesgo de cáncer de colon en modelos experimentales (49).

La alimentación con yogur modula la respuesta inmunitaria estimulando la producción de citocinas cuando es necesario (como se observó en el modelo tumoral en el que la alimentación con yogur aumentó el número de células positivas para diferentes

citocinas) y regulando esta producción para prevenir una exacerbación de la respuesta inmune inflamatoria (47).

En cuanto a la relación entre la inflamación y los tumores, varios fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que son inhibidores de la enzima ciclooxigenasa (COX), y los probióticos y uso de yogur pueden retrasar o prevenir el desarrollo y la diseminación metastásica de ciertos cánceres (50). La asociación de la inflamación crónica con varias enfermedades malignas ha sido reportada durante mucho tiempo (51,52).

Las diferentes cepas de probióticos mostraron efecto anticancerígeno, redujeron el desarrollo de lesiones y tumores intestinales, actividad antioxidante e inmunomoduladora, y redujeron las enzimas bacterianas fecales (53,54). La gran mayoría de los ensayos han mostrado la reducción significativa de lesiones o tumores en los animales que recibieron probióticos, dando como porcentaje un 64% en las cepas de *Lactobacillus* y un 29,4 % por *Bifidobacterium* (51,52).

CÁNCER DE MAMA: MICROBIOTA INTESTINAL INFLUYE EN EL RIESGO DE CÁNCER

El cáncer de mama es el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia en mujeres en todo el mundo (55). La enfermedad y sus tratamientos ejercen profundos efectos sobre la salud física y mental de un individuo (56). El Instituto Estadounidense de Investigación del Cáncer respalda una dieta rica en frutas, verduras, cereales integrales y legumbres y baja en carnes rojas y procesadas como prevención del cáncer (57,58).

La evidencia experimental en el cáncer de mama en un modelo animal, demostró que la alimentación cíclica con leche fermentada por *L. helveticus* R389 o L89 retrasaron el desarrollo del tumor y, en consecuencia, disminuyeron las células secretoras de IL-6 (59,60). Sin embargo, la leche fermentada por *L. helveticus* R389 indujo no solo una disminución de IL-6, sino también un aumento de la citocina reguladora IL-10 y la apoptosis celular en el tumor (55).

Es a través de señales metabólicas, neuronales, endocrinas, y actividad inmunitaria el microbiota intestinal influye en el riesgo de cáncer si no tienen equilibrio. En el microbiota intestinal alterada o un estado de "disbiosis" pueden contribuir a un entorno biológico asociado con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer, así como a los efectos secundarios negativos del tratamiento.

Los probióticos pueden ser potencialmente eficaces para reducir las complicaciones asociadas con la

quimioterapia (39,61), la radioterapia y la cirugía en pacientes con cáncer. Con el uso frecuente de cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, dando como beneficio la reducción de tasas de incidencia de diarrea en un 3,2 % al 39,1 % y reducción de incidencia de infecciones fueron del 11,1 % al 22,7 % (39).

Los estudios de laboratorio y en animales sugieren que los probióticos pueden retrasar el crecimiento de las células de cáncer de mama (62). Sin embargo, se necesitan estudios que involucren a personas antes de que podamos saber realmente si los probióticos tienen un papel en la prevención o el tratamiento del cáncer de mama (63,64).

LACTOBACILLUS CASEI ANTI ONCOLÓGICA

La bacteria probiótica *Lactobacillus casei* induce la activación del sistema inmunológico de la mucosa intestinal a través de la inmunidad innata reduciendo la inflamación en el intestino (65,66). Los mecanismos por los que las bacterias probióticas afectan al sistema inmunitario aún se desconocen, pero muchos de ellos se atribuyen a un aumento de la respuesta inmunitaria innata o adquirida (66).

Las principales células inmunitarias activadas tras la administración oral de *L. casei* fueron las de la respuesta inmunitaria innata, con aumento de los marcadores específicos de estas células (CD-206 y TLR-2), sin modificación del número de células T (65–67). La interacción entre el probiótico *L. casei* y las células inmunitarias asociadas al intestino indujo un aumento en el número de receptores CD-206 y TLR-2 en las células implicadas principalmente en la respuesta inmunitaria innata (macrófagos y células dendríticas) mejorando la respuesta inflamatoria (65,66).

Lactobacillus casei ejerce efectos antiproliferativos acompañados de muerte celular apoptótica y regulación ascendente de TRAIL en células de carcinoma de colon. Aunque los mecanismos subyacentes merecen un análisis más profundo (68), nuestros datos muestran claramente que el *Lactobacillus casei* ATCC393 intacto y vivo ejerce potentes efectos antiproliferativos, inhibidores del crecimiento y proapoptóticos in vitro (68,69).

Estudios experimentales demuestran datos que confirman in vivo como la administración oral de *L. casei* reduce significativamente el crecimiento tumoral en un modelo experimental de carcinoma de colon in vivo (70).

BENEFICIOS CLÍNICOS INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL Y LA MICROBIOTA

Los medicamentos llamados inhibidores de puntos de control funcionan al bloquear las proteínas de puntos de control para que no se unan con proteínas compañeras. La acción es permitir que las células T destruyan las células cancerosas (71). Los pacientes y animales de investigación (ratones), que tienen un desequilibrio en el microbiota no responden positivamente ante las terapias de inmunomodulación para tratar el cáncer (72).

Los inhibidores de puntos de control inmunitarios han revolucionado el paradigma de tratamiento de diversas neoplasias malignas y se han convertido en su estándar de atención (71,72). Recientemente, los informes han mostrado evidencia de que la composición del microbiota intestinal puede dictar los beneficios clínicos de los inhibidores de puntos de control inmunitarios. Es claro que el sistema inmune madura en el intestino de todo paciente (71–73).

El consumo de antibióticos se asocia con una mala respuesta al bloqueo inmunoterapéutico de PD-1. Los Inhibidores de PD-1 o PD-L1 son proteína que se encuentra en las células T, que ayuda al cuerpo a mantener bajo control las respuestas inmunitarias (74). La muerte programada-1 (PD-1) es un receptor de la superficie celular que funciona como un punto de control de las células T y juega un papel central en la regulación del agotamiento de las células T (71,72,74).

Resaltar que el microbioma está asociado con la eficacia anti-PD-1 en pacientes con melanoma metastásico. La evidencia en pacientes con melanoma que recibieron bloqueo de PD-1, encontraron que cuando hay mayor abundancia de bacterias benéficas en los intestinos; los pacientes responden mejor (71,72). Los que no respondieron tenían un desequilibrio en la composición del microbiota intestinal; lo que se correlacionó con una actividad deficiente de las células inmunitarias. Se concluye que las bacterias intestinales residentes pueden afectar las respuestas de los pacientes a la inmunoterapia contra el cáncer (75,76).

Analizaron muestras de pacientes con cáncer de pulmón, riñón y encontraron que los pacientes que no respondían tenían niveles bajos de la bacteria *Akkermansia muciniphila*. La suplementación oral de bacterias en ratones tratados con antibióticos restauró la respuesta a la inmunoterapia (75,76).

Materiales y métodos

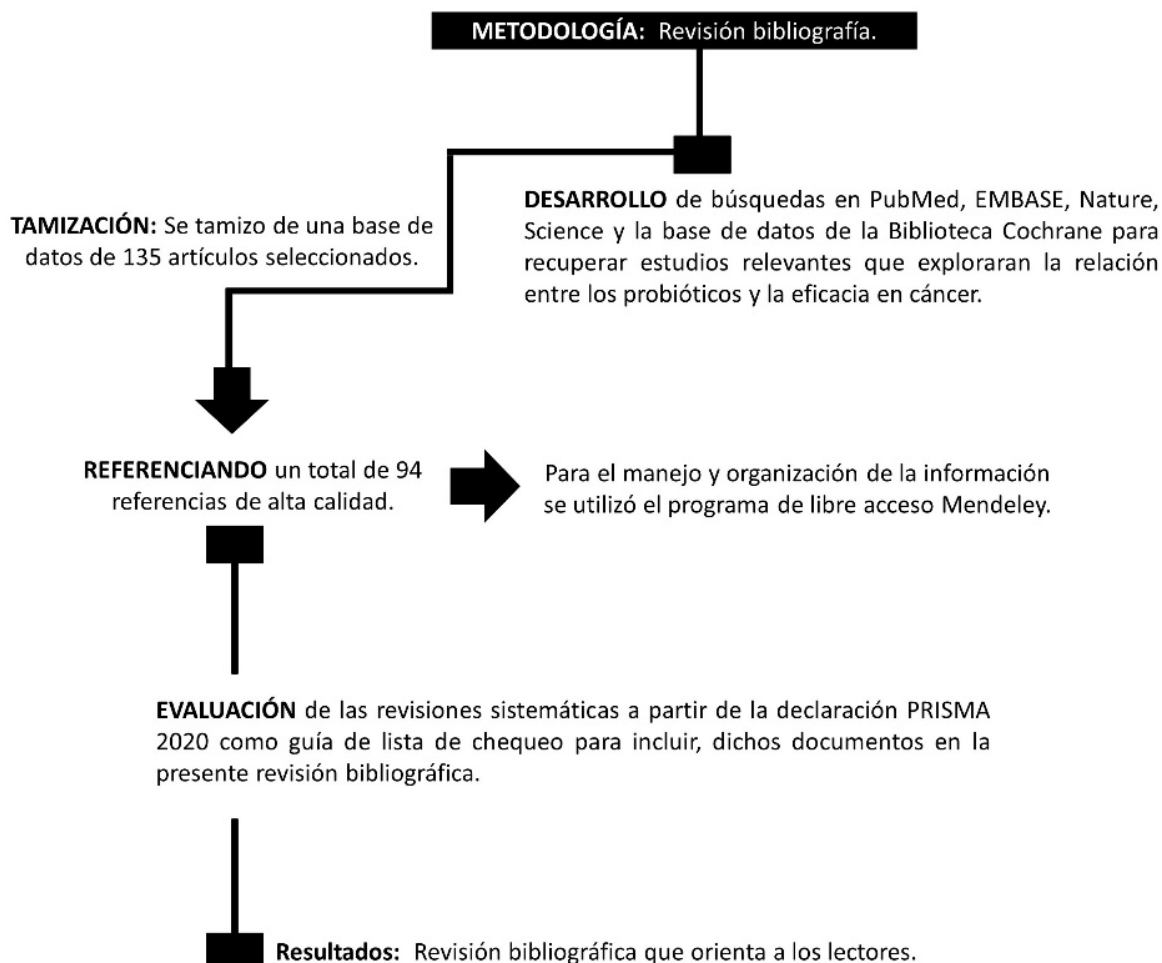


Figura No-1a: Mapa conceptual de metodología de construcción del documento escrito.

Figura No-1b: PRISMA 2020 como guía de lista de chequeo – evidencia incluida:

ARTICULO	REVISIONES SISTEMÁTICAS - INTERVENCIÓN	VERIFICADO
Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy- or radiotherapy-related diarrhoea in people with cancer	PRISMA 2020	Aprobado
Live micro-organisms for prevention or treatment of diarrhoea in people with cancer who are treated with chemotherapy or radiotherapy	PRISMA 2020	Aprobado
Effect of Probiotics in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis	PRISMA 2020	Aprobado

ARTICULO	REVISIONES SISTEMÁTICAS - INTERVENCIÓN	VERIFICADO
Prophylactic effects of probiotics or synbiotics on postoperative ileus after gastrointestinal cancer surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials	PRISMA 2020	Aprobado
Epidemiology of childhood constipation: a systematic review.	PRISMA 2020	Aprobado
Efficacy of prebiotics, probiotics and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis.	PRISMA 2020	Aprobado
ARTICULO	REVISIONES SISTEMÁTICAS - INTERVENCIÓN	VERIFICADO
Probiotic Survey in Cancer Patients Treated in the Outpatient Department in a Comprehensive Cancer Center	PRISMA 2020	Aprobado
Probiotics supplementation in patients with colorectal cancer: a systematic review of randomized controlled trials	PRISMA 2020	Aprobado
The role of pro-, pre- and symbiotics in cancer: A systematic review	PRISMA 2020	Aprobado
ARTICULO	REVISIONES SISTEMÁTICAS - INTERVENCIÓN	VERIFICADO
The Use of Prebiotic and Probiotic Interventions for Treating Gastrointestinal and Psychosocial Health Symptoms in Cancer Patients and Survivors: A Systematic Review	PRISMA 2020	Aprobado
Probiotic Supplements on Oncology Patients' Treatment-Related Side Effects: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials	PRISMA 2020	Aprobado
Preclinical Evidence of Probiotics in Colorectal Carcinogenesis: A Systematic Review	PRISMA 2020	Aprobado

Se ha realizado una revisión bibliografía a partir de datos y referencias bibliografías con investigación reproducible. Referenciando un total de 94 referencias de alta calidad. Se detalla la relación entre inflamación y tumor. Enumeramos las bases de datos y motores de búsqueda que acudimos a la hora de realizar el presente documento: Scielo, NEJM, Elsevier, Pubmed, Redalyc, Wiley, Springer, ScienceDirect, BVS, Nature Riviews, EBSCO, Naxos (bases de datos ofrecidas por la Pontificia Universidad Javeriana de Cali).

Pubmed como motor de búsqueda principal con acceso a la base de datos Medline de la U.S. National Library of Medicine, el cual se usaron resúmenes de artículos de investigación biomédica, como libros u actas de congresos. Se desarrolla una evaluación de las revisiones sistemáticas a partir de la declaración PRISMA 2020 como guía de lista de chequeo para incluir, dichos documentos en la presente revisión bibliográfica.

Criterios de inclusión y exclusión: se realizó una búsqueda desde la fecha de publicación no menor al año 2010; en los idiomas español e inglés, con tipos de estudios experimentales, cuantitativos, metaanálisis y reportes de casos clínicos.

La estrategia de búsqueda fue a partir de las palabras clave- términos MeSH: Agentes anticancerígenos / uso terapéutico, Colon / microbiología, Neoplasias de Colon / prevención y control, Lactobacillus acidophilus / crecimiento y desarrollo, Oligosacáridos / uso terapéutico, Probióticos / uso terapéutico y Yogur.

Describimos los operadores booleanos utilizados: Probióticos, Intestino, Cáncer de mama, Cáncer de colon. Para el manejo y organización de la información se utilizó el programa de libre acceso Mendeley.

Resultados

En la presente tabla se tiene referenciado los diversos resultados encontrados y de relevancia en el tema del uso de probióticos en pacientes con cáncer.

Las implicaciones prácticas del uso de probióticos demuestran que se pueden suprimir crecimientos de bacterias que convierten los procarcinógenos en carcinógenos, reduciendo así la cantidad de carcinógenos en el intestino.

El conocimiento hasta el momento en el uso de probióticos demuestra que en la práctica clínica aún se requiere más trabajo para determinar el tiempo y condiciones generales para instaurar un tratamiento o medida pro activa en la salud de los pacientes con Cáncer.

Aunque los resultados han sido variables, los estudios en humanos y animales han demostrado que, en muchas circunstancias, los probióticos y prebióticos son funcionales pueden alterar la composición del microbiota colónico, reducir los procesos inflamatorios en la mucosa intestinal y tener el potencial de inducir la remisión de la enfermedad inflamatoria intestinal vs Cáncer.

Los resultados obtenidos a partir de nuestra investigación bibliografía, brinda como fruto de forma sintetizada que los estudios epidemiológicos y de intervención brindan alguna evidencia, aunque limitada, de los efectos protectores de los productos que contienen probióticos en humanos para el Cáncer.

Actualización
En el futuro, los probióticos y prebióticos pueden usarse cada vez más como aditivos alimentarios alternativos que promueven el crecimiento y mejoran la salud, debido a sus efectos moduladores sobre la inmunidad animal, el microbiota intestinal, el consumo de alimento y la productividad (77,78).
La microbiota intestinal regula muchos procesos biológicos esenciales, como el control del desarrollo epitelial, las funciones metabólicas y las respuestas inmunitarias innatas, incluida la activación y maduración de las células inmunitarias, la prevención de la migración sistémica y la infiltración de patógenos entéricos (79,80).
El desequilibrio microbiano intestinal está fuertemente asociado con muchas enfermedades metabólicas, como enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad e incluso una variedad de tipos de cáncer (81).
Los estudios en animales libres de gérmenes han revelado evidencia de los efectos promotores de tumores de la microbiota en cánceres espontáneos, inducidos genéticamente e inducidos por carcinógenos en varios órganos, incluidos la piel, el colon, el hígado, la mama y los pulmones (81,82).
El uso más común de los probióticos es para enfermedades del tracto gastrointestinal. Sin embargo, no está claro si otras enfermedades que no están asociadas con el tracto gastrointestinal podrían beneficiarse del uso de probióticos (83,84).

<p>La evidencia del importante papel de la microbiota en el control de la eficacia y la toxicidad de la terapia contra el cáncer se deriva principalmente de datos en animales de experimentación, y la traducción de estos hallazgos a la medicina clínica humana sigue siendo un desafío (80,81). Se deben obtener datos humanos adicionales y desarrollar nuevas tecnologías para apuntar de manera segura al microbiota para mejorar las terapias contra el cáncer y atenuar los efectos secundarios tóxicos (80-84).</p>
<p>La depleción de la microbiota bacteriana intestinal en ratones mediante el uso de antibióticos, reduce el desarrollo de cáncer de hígado y colon (85,86).</p>
<p>Primero, coma una variedad de verduras, nueces, semillas, frijoles y granos integrales, que proporcionan a los microbios intestinales el combustible rico en fibra que necesitan para prosperar (87). Los investigadores han descubierto que comer alimentos fermentados como yogur, chucrut, kimchi y kéfir, que contienen probióticos y otros compuestos beneficiosos, tiene efectos positivos en la salud y el microbioma intestinal (87,88).</p>
<p>Los estudios pueden demostrar que los probióticos pueden aliviar una variedad de dolencias gastrointestinales y mejorar la salud en general (83,84).</p>
<p>Numerosos estudios en pacientes y ratones han relacionado la microbiota con la carcinogénesis colorrectal. A diferencia de la carcinogénesis gástrica, los efectos promotores de tumores de la microbiota en el cáncer colorrectal parecen ser causados por interacciones alteradas entre el huésped y la microbiota y por disbiosis, más que por infecciones con patógenos específicos (89,90). En consecuencia, el estado libre de gérmenes y el tratamiento con antibióticos de amplio espectro llevaron a una reducción significativa del número de tumores en modelos experimentales químicos y genéticos de carcinogénesis colorrectal (91,92).</p>
<p>Los estudios han encontrado que los suplementos probióticos pueden reducir los síntomas del síndrome del intestino irritable y la enfermedad inflamatoria intestinal. Pueden prevenir la diarrea del viajero y reducir algunos efectos secundarios de los antibióticos (93,94). Pero para la mayoría de las personas, existen formas más confiables de nutrir su microbioma intestinal (94).</p>
<p>Se ha demostrado que los probióticos son seguros para usar a largo plazo. El uso a largo plazo de probióticos condujo a cambios beneficiosos en el microbioma intestinal. Para la mayoría de las condiciones, tome probióticos durante al menos 3-4 semanas para ver si funcionan para usted (81).</p>

Discusión

Este documento referencia y describe que los patógenos microbianos pueden promover a nivel celular mecanismos de tumorigénesis en 15 a 20% de los casos de cáncer. Es claro que en modelos animales de experimentación y pacientes han demostrado que un número representativo de tumores malignos está asociado con una composición alterada de microbiota comensal (disbiosis) según estudios de microbioma que utilizan secuenciación metagenómica.

La microbiota que habita en nuestro tracto gastrointestinal y otros sitios anatómicos puede considerarse un factor ambiental al que estamos continuamente expuestos en altas dosis a lo largo de la vida. Numerosos estudios de secuenciación metagenómica han revelado diferencias significativas en la composición de las comunidades microbianas entre individuos sanos y enfermos.

Aunque los estudios de asociación no pueden distinguir si los cambios en la microbiota son causas o efectos del cáncer, estudios preclínicos rigurosamente controlados que utilizan modelos de ratones gnotobióticos colonizados con una o más bacterias específicas respaldan un papel causal.

Discussion

This document references and describes that microbial pathogens can promote mechanisms of tumorigenesis at the cellular level in 15 to 20% of cancer cases. It is clear that in experimental animal models and patients, a representative number of malignant tumors have been shown to be associated with an altered commensal microbiota composition (dysbiosis) according to microbiome studies using metagenomic sequencing.

The microbiota that inhabits our gastrointestinal tract and other anatomical sites can be considered an environmental factor to which we are continuously exposed in high doses throughout our lives. Many metagenomic sequencing studies have revealed significant differences in the composition of microbial communities between healthy and diseased individuals.

Although association studies cannot distinguish if changes in the microbiota are causes or effects of cancer, rigorously controlled preclinical studies using gnotobiotic mouse models colonized with one or more specific bacteria support a causal role.

Conclusión

Varios estudios clínicos, in vivo y in vitro han demostrado que los probióticos pueden prevenir y mitigar el desarrollo del cáncer de colon. Los probióticos ejercen su actividad anticancerígena a través de mecanismos fisiológicos que suelen ser específicos de cada cepa. Por lo tanto, se deben realizar más investigaciones sobre estas cepas con actividad anticancerígena para determinar la dosis, la duración y la frecuencia óptimas del tratamiento.

Los mecanismos de los probióticos contra el cáncer de colon incluyen la supresión de la proliferación celular y la promoción de la apoptosis de las células cancerosas, la inmunomodulación, la modulación de los microorganismos intestinales y su metabolismo, el fortalecimiento de la barrera intestinal y los efectos antioxidantes.

Conclusion

Several clinical, in vivo and in vitro studies have demonstrated that probiotics can prevent and mitigate the development of colon cancer. Probiotics exert their anticancer activity through physiological mechanisms that are usually strain-specific. Therefore, more research should be conducted on these strains with anticancer activity to determine the optimal dose, duration, and frequency of treatment.

The mechanisms of probiotics against colon cancer include suppression of cell proliferation and promotion of apoptosis of cancer cells, immunomodulation, modulation of intestinal microorganisms and their metabolism, strengthening of the intestinal barrier, and Antioxidants.

Declaración de transparencia

Los autores aseguran que el manuscrito es un artículo honesto, adecuado y transparente; que ha sido enviado a la revista científica SANUM, que no ha excluido aspectos importantes del estudio y que las discrepancias del análisis se han argumentado, siendo registradas cuando éstas han sido relevantes.

Fuentes de financiación

Ninguna declarada por los autores.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Publicación

El presente artículo no ha sido presentado como comunicación oral-escrita en ningún congreso.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento al Departamento de medicina de la Universidad Javeriana Cali por su apoyo y ayuda en el uso de base de datos científicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Araghi M, Soerjomataram I, Bardot A, Ferlay J, Cabasag CJ, Morrison DS, et al. Changes in colorectal cancer incidence in seven high-income countries: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jul 1;4(7):511–8.
2. Wei D, Heus P, van de Wetering FT, van Tienhoven G, Verleye L, Scholten RJPM. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy- or radiotherapy-related diarrhoea in people with cancer. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2018 Aug 31 [cited 2023 Apr 9];8(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30168576/>
3. Dikeocha IJ, Al-Kabsi AM, Eid EEM, Hussin S, Alshawsh MA. Probiotics supplementation in patients with colorectal cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutr Rev* [Internet]. 2021 Dec 8 [cited 2023 Apr 9];80(1):22–49. Available from: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/80/1/22/6283538>
4. Global Burden of 5 Major Types Of Gastrointestinal Cancer - PMC [Internet]. [cited 2023 Apr 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8630546/>
5. Seksik P, Dray X, Sokol H, Marteau P. Is there any place for alimentary probiotics, prebiotics or synbiotics, for patients with inflammatory bowel disease? *Mol Nutr Food Res*. 2008 Aug;52(8):906–12.
6. Hedin C, Whelan K, Lindsay JO. Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: A review of clinical trials. *Proc Nutr Soc*. 2007 Aug;66(3):307–15.

7. Steed H, Macfarlane GT, Macfarlane S. Prebiotics, synbiotics and inflammatory bowel disease. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2008 Aug [cited 2023 Apr 9];52(8):898–905. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18383235/>
8. Ashraf R, Shah NP. Immune System Stimulation by Probiotic Microorganisms. <http://dx.doi.org/10.1080/104083982011619671> [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 9];54(7):938–56. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2011.619671>
9. Bell HN, Rebernick RJ, Goyert J, Singhal R, Kuljanin M, Kerk SA, et al. Reuterin in the healthy gut microbiome suppresses colorectal cancer growth through altering redox balance. *Cancer Cell* [Internet]. 2022 Feb 14 [cited 2023 Jul 1];40(2):185–200.e6. Available from: <https://www.greatitalianfoodtrade.it/es/salud/Lactobacillus-reuteri%2C-un-probiótico-útil-contralos-usos-del-estudio-del-cáncer-de-colon/>
10. Lactobacillus reuteri, un probiótico útil contra el cáncer de colon. Estudio USA - Regalo [Internet]. [cited 2023 Jul 1]. Available from: <https://www.greatitalianfoodtrade.it/es/salute/lactobacillus-reuteri-un-probiotico-utile-contro-il-cancro-al-colon-studio-usa/#:~:text=Más experimentos han demostrado que,el crecimiento de nuevas células.>
11. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, et al. Global Burden of 5 Major Types Of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Apr 9];159(1):335. Available from: [/pmc/articles/PMC8630546/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10028126/)
12. Tang G, Huang W, Tao J, Wei Z. Prophylactic effects of probiotics or synbiotics on postoperative ileus after gastrointestinal cancer surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Apr 9];17(3):e0264759. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0264759>
13. Singh A, Alexander SG, Martin S. Gut microbiome homeostasis and the future of probiotics in cancer immunotherapy. *Front Immunol* [Internet]. 2023 May 16 [cited 2023 Jul 2];14:1114499. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37261348>
14. Berszin M, Michaelides I, Siemert J, Röhl L, Wellhausen J, Wald T, et al. Cytokine Profiles of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Undergoing Dual Immunotherapy With Cetuximab and Pembrolizumab Identify Interferon Gamma-Induced Protein 10 as Novel Biomarker. *Front Oncol*. 2022 Feb 28;12.
15. Perez-Chanona E, Trinchieri G. The Role of Microbiota in Cancer Therapy. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Jul 2];39:75. Available from: [/pmc/articles/PMC4801762/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2681762/)
16. Roy S, Trinchieri G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2017 175 [Internet]. 2017 Mar 17 [cited 2023 Jul 1];17(5):271–85. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrc.2017.13>
17. Cancer-preventing attributes of probiotics: an update: *International Journal of Food Sciences and Nutrition*: Vol 61, No 5 [Internet]. [cited 2023 Apr 9]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09637480903455971?journalCode=ijf20>
18. Kumar M, Kumar A, Nagpal R, Mohania D, Behare P, Verma V, et al. Cancer-preventing attributes of probiotics: an update. <https://doi.org/10.3109/09637480903455971> [Internet]. 2010 Aug [cited 2023 Apr 9];61(5):473–96. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09637480903455971>
19. Messaoudi S, Manai M, Kergourlay G, Prévost H, Connil N, Chobert JM, et al. Lactobacillus salivarius: Bacteriocin and probiotic activity. *Food Microbiol*. 2013 Dec;36(2):296–304.
20. Naidu AS, Bidlack WR, Clemens RA. Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB). *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 1999 [cited 2023 Apr 9];39(1):13–126. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10028126/>
21. De Moreno De Leblanc A, Perdigón G. The application of probiotic fermented milks in cancer and intestinal inflammation. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2010 Aug [cited 2023 Apr 9];69(3):421–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20550747/>
22. Rodríguez-Arrastia M, Martínez-Ortigosa A, Rueda-Ruzafa L, Ayora AF, Ropero-Padilla C. Probiotic Supplements on Oncology Patients' Treatment-Related Side Effects: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 Apr 2 [cited 2023 Apr 9];18(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33920572/>
23. Thu MS, Ondee T, Nopsopon T, Farzana IAK, Fothergill JL, Hirankarn N, et al. Effect of Probiotics in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology (Basel)* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Apr 9];12(2):280. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-7737/12/2/280/htm>
24. Wan L, Wu C, Wu Q, Luo S, Liu J, Xie X. Impact of probiotics use on clinical outcomes of immune checkpoint inhibitors therapy in cancer

- patients. *Cancer Med* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Apr 9];12(2):1841–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35770869/>
25. Wan L, Wu C, Wu Q, Luo S, Liu J, Xie X. Impact of probiotics use on clinical outcomes of immune checkpoint inhibitors therapy in cancer patients. *Cancer Med* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Apr 9];12(2):1841–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cam4.4994>
26. Redman MG, Ward EJ, Phillips RS. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: A systematic review. *Ann Oncol* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2023 Apr 9];25(10):1919–29. Available from: <http://www.annalsofncology.org/article/S0923753419365986/fulltext>
27. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* [Internet]. 2015 Nov 27 [cited 2023 Jul 2];350(6264):1084–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541606/>
28. Sharma P, Allison JP. Dissecting the mechanisms of immune checkpoint therapy. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Jul 2];20(2):75–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31925406/>
29. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Dailière R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* [Internet]. 2018 Jan 5 [cited 2023 Jul 2];359(6371):91–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29097494/>
30. Tanoue T, Morita S, Plichta DR, Skelly AN, Suda W, Sugiura Y, et al. A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity. *Nat* 2019 5657741 [Internet]. 2019 Jan 23 [cited 2023 Jul 2];565(7741):600–5. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-019-0878-z>
31. Lam KC, Araya RE, Huang A, Chen Q, Di Modica M, Rodrigues RR, et al. Microbiota triggers STING-type I IFN-dependent monocyte reprogramming of the tumor microenvironment. *Cell* [Internet]. 2021 Oct 14 [cited 2023 Jul 2];184(21):5338–5356.e21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34624222/>
32. Wan L, Wu C, Wu Q, Luo S, Liu J, Xie X. Impact of probiotics use on clinical outcomes of immune checkpoint inhibitors therapy in cancer patients. *Cancer Med* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Jul 2];12(2):1841. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35770869/>
33. Tian Y, Deng P, Li B, Wang J, Li J, Huang Y, et al. Treatment models of cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease and related factors affecting patient compliance. *Rev Cardiovasc Med*. 2019 Mar 30;20(1):27–33.
34. Yu H, Dong A, Zhao L, Li P, Zhang Q, Lu J, et al. Intervention Effect of Probiotics in Gastric Cancer Patients with Complications of Coronary Heart Disease and Heart Failure. *J Oncol*. 2021;2021.
35. Immune System Stimulation by Probiotic Microorganisms: Critical Reviews in Food Science and Nutrition: Vol 54, No 7 [Internet]. [cited 2023 Apr 9]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2011.619671?src=recsys>
36. Ciernikova S, Mego M, Semanova M, Wachsmannova L, Adamcikova Z, Stevurkova V, et al. Probiotic Survey in Cancer Patients Treated in the Outpatient Department in a Comprehensive Cancer Center. <http://dx.doi.org/10.1177/1534735416643828> [Internet]. 2016 May 5 [cited 2023 Apr 9];16(2):188–95. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1534735416643828>
37. Redman MG, Ward EJ, Phillips RS. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014 Oct 1;25(10):1919–29.
38. Wei D, Heus P, van de Wetering FT, van Tienhoven G, Verleye L, Scholten RJPM. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy- or radiotherapy-related diarrhoea in people with cancer [Internet]. Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons, Inc. and the Cochrane Library; 2018 [cited 2023 Apr 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35770869/>
39. Miarons M, Roca M, Salvà F. The role of pro, pre- and symbiotics in cancer: A systematic review. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Apr 9];46(1):50–65. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcpt.13292>
40. Live micro-organisms for prevention or treatment of diarrhoea in people with cancer who are treated with chemotherapy or radiotherapy | Cochrane [Internet]. [cited 2023 Apr 9]. Available from: https://www.cochrane.org/CD008831/GYNAECA_live-micro-organisms-prevention-or-treatment-diarrhoea-people-cancer-who-are-treated-chemotherapy-or
41. Fuccio L, Guido A, Andreyev HJN. Management of intestinal complications in patients with pelvic radiation disease. *Clin Gastroen-*

- terol Hepatol [Internet]. 2012 [cited 2023 Apr 9];10(12):1326-1334.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22858731/>
42. Ciorba MA, Stenson WF. Probiotic Therapy in Radiation-Induced Intestinal Injury and Repair. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2009 [cited 2023 Apr 9];1165:190. Available from: [/pmc/articles/PMC4063203/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/174063203/)
 43. Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;2013(5).
 44. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014 118 [Internet]. 2014 Jun 10 [cited 2023 Apr 9];11(8):506–14. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2014.66>
 45. Hajela N, Ramakrishna BS, Nair GB, Abraham P, Gopalan S, Ganguly NK. Gut microbiome, gut function, and probiotics: Implications for health. *Indian J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Apr 29 [cited 2023 Apr 9];34(2):93–107. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12664-015-0547-6>
 46. Demers M, Dagnault A, Desjardins J. A randomized double-blind controlled trial: Impact of probiotics on diarrhea in patients treated with pelvic radiation. *Clin Nutr*. 2014;33(5):761–7.
 47. Vinderola CG, Duarte J, Thangavel D, Perdígón G, Farnworth E, Matar C. Immunomodulating capacity of kefir. *J Dairy Res*. 2005 May;72(2):195–202.
 48. De Moreno De Leblanc A, Perdígón G. The application of probiotic fermented milks in cancer and intestinal inflammation. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2010 Aug [cited 2023 Apr 9];69(3):421–8. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/application-of-probiotic-fermented-milks-in-cancer-and-intestinal-inflammation/30C4E1B7675E5C22CCDD6854D485E00D>
 49. Chandran P, Satthaporn S, Robins A, Eremin O. Inflammatory bowel disease: dysfunction of GALT and gut bacterial flora (I). *Surgeon* [Internet]. 2003 [cited 2023 Apr 9];1(2):63–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15573623/>
 50. Perdígón G, de Moreno de LeBlanc A, Valdez J, Rachid M. Role of yoghurt in the prevention of colon cancer. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2002 [cited 2023 Apr 9];56 Suppl 3:S65–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12142967/>
 51. Verma A, Shukla G. Probiotics *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus acidophilus* suppresses DMH-induced procarcinogenic fecal enzymes and preneoplastic aberrant crypt foci in early colon carcinogenesis in sprague dawley rats. *Nutr Cancer*. 2013;65(1):84–91.
 52. Nalini N, Manju V, Menon VP. Effect of coconut cake on the bacterial enzyme activity in 1,2-dimethyl hydrazine induced colon cancer. *Clin Chim Acta*. 2004 Apr;342(1–2):203–10.
 53. Brasiel PG de A, Dutra Luquetti SCP, Peluzio M do CG, Novaes RD, Gonçalves RV. Preclinical Evidence of Probiotics in Colorectal Carcinogenesis: A Systematic Review. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Apr 9];65(11):3197–210. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-020-06062-3>
 54. Brasiel PG de A, Dutra Luquetti SCP, Peluzio M do CG, Novaes RD, Gonçalves RV. Pre-clinical Evidence of Probiotics in Colorectal Carcinogenesis: A Systematic Review. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Apr 9];65(11):3197–210. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31960202/>
 55. Matar C, Valdez JC, Medina M, Rachid M, Perdigon G. Immunomodulating effects of milks fermented by *Lactobacillus helveticus* and its non-proteolytic variant. *J Dairy Res* [Internet]. 2001 Nov [cited 2023 Apr 9];68(4):601–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11928956/>
 56. Diether NE, Willing BP. Microbial Fermentation of Dietary Protein: An Important Factor in Diet–Microbe–Host Interaction. *Microorganisms* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Apr 9];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30642098/>
 57. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *J Nutr* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Apr 9];150(4):663–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31758189/>
 58. Fu ZD, Cui JY. Remote Sensing between Liver and Intestine: Importance of Microbial Metabolites. *Curr Pharmacol reports* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Apr 9];3(3):101–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983453/>

59. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: Metabolic and health benefits. *Br J Nutr*. 2010 Aug;104(SUPPL.2).
60. Yu AQ, Li L. The Potential Role of Probiotics in Cancer Prevention and Treatment. *Nutr Cancer* [Internet]. 2016 May 18 [cited 2023 Apr 8];68(4):535–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27144297/>
61. The Probiotic Bacterium *Lactobacillus casei* Induces Activation of the Gut Mucosal Immune System through Innate Immunity - PMC [Internet]. [cited 2023 Apr 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1391937/>
62. Mendoza L. Potential effect of probiotics in the treatment of breast cancer. *Oncol Rev* [Internet]. 2019 Jul 7 [cited 2023 Apr 9];13(2):134–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6775487/>
63. Probiotics [Internet]. [cited 2023 Apr 9]. Available from: <https://www.breastcancer.org/managing-life/diet-nutrition/dietary-supplements/known/probiotics>
64. Evans DGR, Howell A. Breast cancer risk-assessment models. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2007 Sep 12 [cited 2023 Apr 9];9(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17888188/>
65. Perdigón G, Maldonado Galdeano C, Valdez JC, Medici M. Interaction of lactic acid bacteria with the gut immune system. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2002 [cited 2023 Apr 8];56 Suppl 4:S21–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12556943/>
66. Maldonado Galdeano C, Perdigón G. The Probiotic Bacterium *Lactobacillus casei* Induces Activation of the Gut Mucosal Immune System through Innate Immunity. *Clin Vaccine Immunol* [Internet]. 2006 Feb [cited 2023 Apr 8];13(2):219. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1391937/>
67. Perdigón G, Vintiñi E, Alvarez S, Medina M, Medici M. Study of the possible mechanisms involved in the mucosal immune system activation by lactic acid bacteria. *J Dairy Sci*. 1999;82(6):1108–14.
68. Zhu Y, Michelle Luo T, Jobin C, Young HA. Gut microbiota and probiotics in colon tumorigenesis. *Cancer Lett*. 2011;309(2):119–27.
69. Rafter J. The effects of probiotics on colon cancer development. *Nutr Res Rev*. 2004 Dec;17(2):277–84.
70. Tiptiri-Kourpeti A, Spyridopoulou K, Santarmaki V, Aindelis G, Tompoulidou E, Lamprianidou EE, et al. *Lactobacillus casei* Exerts Anti-Proliferative Effects Accompanied by Apoptotic Cell Death and Up-Regulation of TRAIL in Colon Carcinoma Cells. *PLoS One* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Apr 8];11(2):147960. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4744000/>
71. Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre ML, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* (80-) [Internet]. 2018 Jan 5 [cited 2023 Apr 9];359(6371):104–8. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aao3290>
72. Wei D, Heus P, van de Wetering FT, van Tienhoven G, Verleye L, Scholten RJPM. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy- or radiotherapy-related diarrhoea in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Aug 31 [cited 2023 Apr 9];2018(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513393/>
73. Konstantinidou M, Zarganes-Tzitzikas T, Magiera-Mularz K, Holak TA, Dömling A. Immune Checkpoint PD-1/PD-L1: Is There Life Beyond Antibodies? *Angew Chemie - Int Ed*. 2018 Apr 23;57(18):4840–8.
74. Jiang Y, Chen M, Nie H, Yuan Y. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2019 May 4 [cited 2023 Apr 9];15(5):1111–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30888929/>
75. Dermani FK, Samadi P, Rahmani G, Kohlan AK, Najafi R. PD-1/PD-L1 immune checkpoint: Potential target for cancer therapy. *J Cell Physiol*. 2019 Feb 1;234(2):1313–25.
76. Ghahremanloo A, Soltani A, Modaresi SMS, Hashemy SI. Recent advances in the clinical development of immune checkpoint blockade therapy. *Cell Oncol*. 2019 Oct 1;42(5):609–26.
77. Cunningham M, Azcarate-Peril MA, Barnard A, Benoit V, Grimaldi R, Guyonnet D, et al. Shaping the Future of Probiotics and Prebiotics. *Trends Microbiol*. 2021 Aug 1;29(8):667–85.
78. Mano MCR, Neri-Numa IA, da Silva JB, Paulino BN, Pessoa MG, Pastore GM. Oligosaccharide biotechnology: an approach of prebiotic revolution on the industry. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018 Jan 1;102(1):17–37.
79. Zhou Y, Zhou C, Zhang A. Gut microbiota in acute leukemia: Current evidence and future directions. *Front Microbiol*. 2022 Dec 1;13.
80. Huang JT, Mao YQ. The impact of the microbiome in cancer: Targeting metabolism of cancer cells and host. *Front Oncol*. 2022 Nov 16;12:1029033.

81. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jul 2];13(11):800. Available from: /pmc/articles/PMC3986062/

82. Pradere JP, Dapito DH, Schwabe RF. The Yin and Yang of Toll-like receptors in cancer. *Oncogene*. 2014 Jul 3;33(27):3485–95.

83. Eloë-Fadrosh EA, Brady A, Crabtree J, Drabek EF, Ma B, Mahurkar A, et al. Functional dynamics of the gut microbiome in elderly people during probiotic consumption. *MBio*. 2015 Apr 14;6(2).

84. Islam SU. Clinical Uses of Probiotics. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Jul 2];95(5):e2658. Available from: /pmc/articles/PMC4748908/

85. Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, Pradere JP, Jang MK, Mederacke I, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell* [Internet]. 2012 Apr 17 [cited 2023 Jul 2];21(4):504–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22516259/

86. Alderton GK. Inflammation: the gut takes a toll on liver cancer. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2012 May 17 [cited 2023 Jul 2];12(6):379. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592299

87. Ioniță-Mîndrican CB, Ziani K, Mititelu M, Oprea E, Neacșu SM, Moroșan E, et al. Therapeutic Benefits and Dietary Restrictions of Fiber Intake: A State of the Art Review. *Nutrients* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 Jul 2];14(13). Available from: /pmc/articles/PMC9268622/

88. Hansel B. What to advise patients with type 2 diabetes: Two or six daily food intake? *Med des Mal Metab*. 2015 Jun 1;9(4):33–4.

89. Reddy BS, Watanabe K. Effect of intestinal microflora on 2,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced carcinogenesis in F344 rats. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1978 [cited 2023 Jul 2];61(5):1269–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/280712/

90. Lijinsky W. Intestinal cancer induced by N-nitroso compounds. *Toxicol Pathol*. 1988;16(2):198–204.

91. Hoffmann GR, Morgan RW. Review: Putative Mutagens and Carcinogens in Foods. V. Cycad azoxyglycosides. *Environ Mutagen*. 1984;6(1):103–16.

92. Weisburger JH, Reddy BS, Narisawa T, Wynder EL. Germ-Free Status and Colon Tumor Induction by N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine (38700). *Proc Soc Exp Biol Med*. 1975;148(4):1119–21.

93. Wastyk HC, Perelman D, Topf M, Fragiadakis GK, Robinson JL, Sonnenburg JL, et al. Randomized controlled trial demonstrates response to a probiotic intervention for metabolic syndrome that may correspond to diet. *Gut Microbes*. 2023;15(1).

94. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Aug 1;46(4):389–400.

¿Tienes experiencia profesional,
pero no sabes como
demostrar tu formación?

FPE FORMACIÓN PROFESIONAL
para el EMPLEO

CERTIFICADOS CUALIFICACIONES CARNÉS **Rodio**

*¡Acredítate
y demuestra
lo que vales!*