



Facultad de
Ciencias e Ingeniería

Descripción de la Microbiota Intratumoral y su Asociación con la Respuesta al
Tratamiento de Cáncer Colorrectal según Sexo: Un Análisis Secundario Exploratorio de
Datos Metagenómicos

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO EN
BIOLOGÍA

AUTOR(ES)

JAZMIN LIZBETH PUCUHUARANGA VILLANUEVA
KAREN FIORELLA VARA BARDALES

ASESOR(ES)

CLAUDIA INES GLORIA MACHICADO RIVERO

LIMA - PERÚ

2026

Jurado calificador

Presidente: Dr. Jorge Enrique Rodriguez Bailon

Vocal: Dr. Diego Rolando Venegas Ojeda

Secretario: Dr. Arcadio Ivan Lozada Requena

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

Nº	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	PUCUHUARANGA VILLANUEVA JAZMIN LIZBETH
2.	VARA BARDALES KAREN FIORELLA

Pertenecientes al programa de la **CARRERA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA**, autores del trabajo titulado: **Descripción de la Microbiota Intratumoral y su Asociación con la Respuesta al Tratamiento de Cáncer Colorrectal según Sexo: Un Análisis Secundario Exploratorio de Datos Metagenómicos**, el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el **TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO EN BIOLOGÍA** bajo la modalidad de **TESIS**.

En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

Nº	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	MACHICADO RIVERO CLAUDIA INES GLORIA	FACI	ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **16%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3614461029**; fecha de entrega: **20/07/2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 20 de julio de 2026**



Firma del asesor

Nº DNI: 10281611

ORCID: 0000-0001-6140-2423

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
I. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. Cáncer colorrectal (CCR)	3
1.1.1. Epidemiología, diagnóstico y clasificación de CCR	3
1.2. Microbiota y disbiosis.....	5
1.2.1. Microbiota: definición, tipos y composición	5
1.2.2. Microbiota intratumoral en pacientes con CCR.....	7
1.2.3. Mecanismos de la carcinogénesis en CCR	9
1.3. Disparidades por sexo en pacientes con CCR desde distintos enfoques.....	10
1.4. Bioinformática aplicada al estudio del CCR y microbiota intratumoral	11
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
2.1. Pregunta de investigación	14
III. HIPÓTESIS.....	14
IV. OBJETIVOS.....	14
4.1. Objetivo general	14
4.2. Objetivos específicos.....	14
V. METODOLOGÍA.....	15
5.1. Diseño de estudio.....	15
5.2. Población y muestra de estudio.....	15
5.2.1. Cálculo del tamaño de la muestra.....	16
5.3. Criterios de elegibilidad de los pacientes	16
5.3.1. Criterios de inclusión.....	16
5.3.2. Criterios de exclusión	16
5.4. Operacionalización de las variables de estudio.....	17
5.5. Construcción de bases de datos de la población de estudio	19
5.6. Procesamiento y análisis de datos	21
5.6.1. Unificación de bases de datos y categorización de variables.....	21
5.6.2. Cálculo de índices diversidad alfa.....	21
5.6.3. Análisis estadístico	22
5.7. Aspectos éticos.....	23
VI. RESULTADOS.....	23
6.1. Características de la población de estudio.....	23
6.2. Características del perfil metagenómico de la microbiota intratumoral a nivel phyla.....	26
6.3. Características del perfil metagenómico de la microbiota intratumoral por tipo de respuesta y sexo a nivel phyla.....	28

6.4.	Índices de diversidad alfa de microbiota intratumoral por phyla.....	32
VII.	DISCUSIÓN.....	34
VIII.	Limitaciones del estudio y perspectivas futuras.....	40
IX.	CONCLUSIONES	41
X.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
ANEXOS.....		48

RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En los últimos años, la microbiota intratumoral ha sido propuesta como un factor relevante en la progresión tumoral y en la respuesta al tratamiento. Asimismo, el sexo biológico podría influir en la composición y función del microbioma, lo que plantea la necesidad de estudiar estas interacciones en conjunto. El objetivo del presente estudio fue evaluar la asociación entre la microbiota intratumoral y la respuesta al tratamiento en cáncer colorrectal, considerando las diferencias según sexo, mediante un análisis secundario de datos metagenómicos de la cohorte TCGA-COAD-READ integrados con el repositorio The Cancer Microbiome Atlas (TCMA). Se analizaron 90 muestras tumorales primarias. La microbiota intratumoral estuvo dominada principalmente por los filos Bacteroidetes, Firmicutes y Proteobacteria. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la abundancia relativa de los principales filos bacterianos ni en los índices de diversidad alfa entre pacientes respondedores y no respondedores, ni entre hombres y mujeres. Sin embargo, se observaron diferencias descriptivas en la abundancia relativa de algunos filos según sexo y respuesta terapéutica. En conclusión, en esta cohorte no se identificaron asociaciones estadísticamente significativas entre la microbiota intratumoral, la respuesta al tratamiento y el sexo. Estos resultados sugieren la necesidad de estudios con mayor tamaño muestral y enfoques funcionales que permitan comprender mejor el papel de la microbiota intratumoral en el cáncer colorrectal.

Palabras Clave: microbiota intratumoral, cáncer colorrectal, respuesta al tratamiento, microambiente tumoral, metagenómica, sexo.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. In recent years, the intratumoral microbiota has been proposed as a relevant factor in tumor progression and treatment response. Additionally, biological sex may influence microbiome composition and function, highlighting the importance of studying these interactions. The aim of this study was to evaluate the association between intratumoral microbiota and treatment response in colorectal cancer, considering sex differences, through a secondary analysis of metagenomic data from the TCGA-COAD-READ cohort integrated with The Cancer Microbiome Atlas (TCMA). A total of 90 primary tumor samples were analyzed. The intratumoral microbiota was mainly dominated by Bacteroidetes, Firmicutes, and Proteobacteria. No statistically significant differences were observed in the relative abundance of major bacterial phyla or in alpha diversity indices between responders and non-responders, nor between males and females. However, descriptive differences in relative abundance were observed across groups. In conclusion, no statistically significant associations were identified between intratumoral microbiota, treatment response, and sex in this cohort. These findings highlight the need for larger studies and functional approaches to better understand the role of the microbiota in colorectal cancer.

Keywords: Intratumoral microbiota, colorectal cancer, treatment response, tumor microenvironment, metagenomics, sex

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Cáncer colorrectal (CCR)

1.1.1. Epidemiología, diagnóstico y clasificación de CCR

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tipo de cáncer más común a nivel mundial y representa una de las principales causas de muerte por cáncer según GLOBOCAN.¹ En Latinoamérica, su incidencia ha aumentado debido a cambios demográficos, cambios en la dieta y el estilo de vida, entre otros factores.² En Perú, según los registros más recientes del MINSA–INEN, en 2024 se notificaron 699 casos a nivel nacional.⁴

Los factores de riesgo del CCR incluyen tanto aspectos biológicos no modificables como factores modificables. Entre los primeros, se destacan el sexo masculino, la edad avanzada, los antecedentes familiares y las variantes genéticas heredadas. Por otro lado, los factores modificables, como el estilo de vida, la actividad física, la microbiota intestinal, y el consumo de alcohol y tabaco, también juegan un papel crucial en la carcinogénesis del colon y recto. La obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la inactividad física son condiciones que aumentan este riesgo. Por lo tanto, es importante considerar tanto los factores no modificables como aquellos que pueden ser controlados mediante elecciones de estilo de vida para reducir el riesgo de cáncer colorrectal.^{5,6}

En este contexto, la detección temprana del CCR es fundamental, especialmente para mejorar el pronóstico y la supervivencia de los pacientes. La colonoscopia es el estándar de oro, permitiendo la identificación y remoción de pólipos precancerosos y la confirmación histológica de lesiones malignas. La estadificación del CCR es un proceso esencial para determinar la gravedad y la extensión del cáncer en el cuerpo. Cada estadio del CCR ofrece una perspectiva sobre la gravedad de la enfermedad y guía las decisiones de tratamiento. Los cánceres en etapas más tempranas tienen un mejor pronóstico y pueden ser tratados de manera más efectiva, lo que subraya la importancia de la detección temprana.^{7,8}

Una vez establecido el diagnóstico y determinado el estadio del CCR, se define la estrategia terapéutica individualizada para cada paciente. De acuerdo con las guías del Instituto Nacional del Cáncer en EE.UU. (NCI-NIH), en concordancia con los lineamientos clínicos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), la primera línea de tratamiento corresponde

al esquema terapéutico inicial indicado con el objetivo de controlar la enfermedad.⁹ En los casos en que este tratamiento inicial, que puede consistir en cirugía cuando no existe evidencia de enfermedad diseminada, o en quimioterapia sistémica en estadios localmente avanzados o metastásicos, no resulta eficaz o pierde efectividad con el tiempo, se considera la implementación de una segunda línea de tratamiento.¹⁰ Esta implica un cambio en la estrategia terapéutica, que puede incluir la modificación del esquema quimioterapéutico o la incorporación de terapias dirigidas o inmunoterapia, con el fin de contener la progresión tumoral y optimizar el control del paciente. La elección del tratamiento depende de varios factores, como la ubicación y el tamaño del tumor, su estadio y nivel de diseminación, la presencia de mutaciones específicas, y la salud general del paciente. En los estadios tempranos del cáncer colorrectal, la cirugía es a menudo la opción principal y tiene como objetivo extirpar el tumor y cualquier tejido circundante afectado, lo que en algunos casos puede ser curativo. En estadios más avanzados, o cuando el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos u otras partes del cuerpo (estadio IV), la quimioterapia puede ser necesaria antes o después de la cirugía. La radioterapia, por su parte, se utiliza comúnmente antes de la cirugía para reducir el tamaño del tumor o después para eliminar las células cancerosas restantes.^{7,8}

No obstante, la efectividad de estos tratamientos no es uniforme en todos los pacientes. Si bien muchos pacientes responden favorablemente a la cirugía como parte de la primera línea de tratamiento y logran la remisión, existen casos en los que la respuesta es parcial o inexistente, con un aumento en el tamaño del tumor y progresión de la enfermedad. Estas variaciones pueden deberse a la naturaleza de las células tumorales y su perfil genómico. Además, la respuesta al tratamiento también puede estar influenciada por otros factores como el sexo, observándose que las mujeres pueden responder de manera diferente que los hombres a una variedad de tratamientos oncológicos.^{11,12} Estas diferencias podrían explicarse, en parte, por el efecto de las hormonas sexuales sobre la biología tumoral y el microambiente tumoral ya que se ha descrito que los estrógenos modulan la expresión génica, la inestabilidad microsatelital y la respuesta inmune en el CCR contribuyendo a diferencias en la progresión tumoral y la respuesta al tratamiento entre mujeres y hombres. Asimismo, se ha reportado que la microbiota intestinal presenta diferencias según el sexo, influenciadas por el entorno

hormonal, lo que podría impactar en la interacción microbiota–tumor y en la eficacia terapéutica.^{13, 14}

1.2. Microbiota y disbiosis

1.2.1. Microbiota: definición, tipos y composición

La microbiota es la comunidad de microorganismos (bacterias, hongos, virus y arqueas) que habitan diversos entornos del cuerpo humano, como la piel, la cavidad oral y el tracto gastrointestinal.¹⁵ Estos microorganismos juegan un papel crucial en el mantenimiento de la salud humana, regulando funciones vitales como el metabolismo, la respuesta inmune y los procesos inflamatorios.^{14,16} Entre las distintas comunidades microbianas, la microbiota intestinal destaca por ser una de las más estudiadas. Está dominada principalmente por los filos bacterianos *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Proteobacteria*. Su composición puede verse influenciada por factores tanto intrínsecos como extrínsecos, como la dieta, las hormonas, el sexo del individuo y la genética del hospedero. Esta información proviene principalmente de estudios basados en muestras fecales, que reflejan la composición global de la microbiota intestinal.^{15,16,17}

Cuando este equilibrio microbiano se ve alterado, puede producirse un estado conocido como disbiosis, caracterizado por una disminución de bacterias beneficiosas y un aumento de microorganismos oportunistas o patógenos que en este contexto se les conoce como patobionte. Esta alteración puede inducir una respuesta inflamatoria en la mucosa intestinal, afectar la permeabilidad de la barrera epitelial y contribuir al desarrollo de diversas enfermedades.¹⁸ En particular, se ha asociado la disbiosis intestinal con el CCR, observándose cambios significativos en la composición microbiana de pacientes con CCR en comparación con individuos sanos.^{19, 20, 21}

Más allá de la composición taxonómica, la microbiota intestinal cumple un rol funcional fundamental a través de su participación en diversas rutas metabólicas que generan metabolitos bioactivos con impacto directo en la salud del hospedero. Este enfoque funcional permite comprender no solo qué microorganismos están presentes, sino también cómo sus actividades metabólicas influyen en procesos fisiológicos y patológicos del intestino. Entre los principales metabolitos derivados de la actividad microbiana destacan los ácidos grasos de cadena corta (AGCC o SCFAs), como el acetato, propionato y especialmente el butirato, constituye la principal fuente energética de los colonocitos y presenta efectos

antiinflamatorios, inmunomoduladores y potencialmente anticancerígenos. Diversos estudios han mostrado que las alteraciones en la microbiota intestinal pueden modificar la capacidad funcional de producir estos AGCC, lo que podría influir en procesos clave relacionados con la inflamación y la carcinogénesis colorrectal.²²

Además de participar en el equilibrio fisiológico intestinal, la microbiota también podría favorecer la colonización de otros nichos, incluido el microambiente tumoral. A partir de ello surge el concepto de microbiota intratumoral, entendido como el conjunto de microorganismos presentes dentro de los tumores y capaces de influir en su desarrollo y progresión. Se plantea que su origen podría estar relacionado con la translocación de bacterias intestinales hacia el tejido tumoral, fenómeno que podría verse favorecido por alteraciones en la barrera intestinal, y cambios locales en el entorno tumoral.¹⁴

Durante mucho tiempo, su detección ha sido un desafío debido a su baja abundancia y la interferencia del ADN del huésped, pero los avances en tecnología de secuenciación de nueva generación han permitido caracterizar mejor su composición y su posible impacto en la progresión del CCR.¹⁴

En el CCR, la microbiota intratumoral muestra una notable variabilidad a lo largo de las distintas etapas del desarrollo tumoral, desde la fase de adenoma hasta la de carcinoma. Su composición también varía en función de la localización del tumor dentro del colon, presentando diferencias entre el colon ascendente y el descendente.¹⁴ Además, su distribución no es uniforme y experimenta cambios graduales conforme la enfermedad avanza. Si bien la información sobre su papel en CCR aún es limitada, el uso de herramientas de análisis como la secuenciación metagenómica ha impulsado este campo de investigación, permitiendo una comprensión más profunda de su posible influencia en el desarrollo, progresión y respuesta al tratamiento del CCR.^{14, 23}

Aunque la evidencia sobre la microbiota intratumoral y el sexo es aún escasa, estudios previos centrados en la microbiota intestinal han reportado diferencias significativas entre hombres y mujeres. Por ejemplo, en un estudio realizado por Dominianni et al. (2015), se observó que las mujeres presentaban una microbiota intestinal globalmente distinta a la de los hombres, incluyendo una menor abundancia del phylum *Bacteroidetes*, lo cual se ha asociado con

diferencias funcionales en el metabolismo de ácidos biliares, la modulación de la respuesta inflamatoria y la respuesta inmune, factores que podrían influir en la progresión tumoral y en la respuesta al tratamiento del CCR.^{17, 24}

1.2.2. Microbiota intratumoral en pacientes con CCR

Estudios clínicos y preclínicos han identificado especies bacterianas prevalentes en la microbiota intestinal, mucosa colónica adyacente a tumores, lo que sugiere un posible papel en la carcinogénesis del CCR vía disbiosis persistente. Li Y et al. (2022) reportan firmas microbianas alteradas en mucosa tumoral vs fecal, observando una sobre-representación de géneros como *Fusobacterium*, *Gemella* y *Peptostreptococcus* en tejidos tumores.²⁵ De manera complementaria, Li J et al. (2022) reportó que bacterias como *Fusobacterium nucleatum* y *Bacteroides fragilis* pueden estar asociadas con la progresión del CCR en un contexto de disbiosis; sin embargo, su mayor abundancia no implica necesariamente una actividad protumoral directa, sino que podría reflejar un microambiente tumoral alterado (inflamación, citocinas e hipoxia) que favorece la selección de patobiontes.²⁶ Dentro de esta heterogeneidad microambiental, también se ha descrito que la composición de la microbiota intratumoral puede variar según características moleculares del tumor. En este sentido, Huo et al. (2022) reportaron una mayor abundancia de *Fusobacterium nucleatum* y *Bacteroides fragilis* tanto en microbiota intratumoral como en tejido adyacente de tumores de CCR con fenotipo de deficiencia en el sistema de reparación de errores del ADN (dMMR), asociado a inestabilidad de microsatélites (MSI-high). Este hallazgo sugiere que las características genéticas del tumor podrían influir en la configuración de su ecosistema microbiano, evidenciando una posible interacción bidireccional entre la biología tumoral y la microbiota local.²⁷ Se identificaron biomarcadores bacterianos en estas muestras incluyendo a *Bacteroides fragilis*, *Clostridium septicum*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium spp.*, *Helicobacter pylori* y *Streptococcus bovis*.^{25, 26} Así, se ha observado que estas especies están presentes en niveles elevados en las muestras fecales de pacientes con CCR, lo que refleja un estado de disbiosis intestinal. Por otro lado, géneros bacterianos conocidos por su efecto protector, como *Roseburia*, *Faecalibacterium* y *Bifidobacterium*, se encuentran en niveles reducidos en estos pacientes.²⁸

En este contexto, la identificación de especies bacterianas específicas de la microbiota intratumoral como marcadores puede ser una herramienta útil en el diagnóstico y manejo del CCR. Esas especies microbianas han demostrado un potencial para contribuir a la detección

temprana de tumores, predecir la respuesta al tratamiento, distinguir entre tejidos tumorales y normales, y evaluar el riesgo de metástasis y la progresión de la enfermedad.¹⁸ Sin embargo, su aplicación clínica requiere la validación de estas asociaciones en estudios con amplias cohortes poblacionales de pacientes con CCR. Por ejemplo, se ha identificado a *Clostridium symbiosum* como un biomarcador prometedor para el diagnosticar el CCR en etapas iniciales o avanzadas, dado su notable incremento en abundancia tanto en muestras fecales como en tejido colónico de pacientes con CCR. De manera similar, *F. nucleatum* ha sido sugerido como un biomarcador potencial útil para el diagnóstico temprano del CCR.^{24, 26}

Por otra parte, la microbiota intratumoral es representada a través de índices de diversidad, incluyendo la diversidad α y β . Así, la diversidad α describe la cantidad de especies microbianas presentes dentro de una única muestra, mientras que la diversidad β examina las variaciones en la composición microbiana entre diferentes muestras.¹⁴ Estos índices permiten evaluar tanto la riqueza como la equidad de las especies, así como su variabilidad entre comunidades. Dentro de la diversidad alfa, se emplean comúnmente los índices de Shannon, Simpson, Fisher y Chao1, los cuales capturan diferentes aspectos de la heterogeneidad dentro de una sola comunidad o muestra. El índice de Shannon por ejemplo, considera tanto la abundancia como la equidad de las especies, mientras que el índice de Simpson da prioridad a las especies dominantes. Por su parte, el índice de Fisher estima la riqueza a partir de la distribución de abundancias observadas, y Chao1 incorpora especies no detectadas, proporcionando una estimación más amplia de la riqueza total.

En cuanto a la diversidad beta, el índice de Bray-Curtis permite evaluar la similitud o disimilitud en la composición de especies entre muestras, facilitando el análisis comparativo entre comunidades microbianas.^{14, 20}

En el contexto del CCR, Xu Y et al. (2023) emplearon el índice de diversidad de Shannon para evaluar la microbiota intratumoral en pacientes con esta neoplasia, resaltando su utilidad para estudiar las variaciones en la composición microbiana. Los autores encontraron asociaciones entre dichas variaciones y el pronóstico oncológico, especialmente en términos de supervivencia global y progresión de la enfermedad, sugiriendo que la heterogeneidad microbiana podría contribuir a las diferencias clínicas observadas entre pacientes.²⁹

1.2.3. Mecanismos de la carcinogénesis en CCR

Diversos estudios han demostrado que la microbiota intratumoral puede participar activamente en la carcinogénesis colorrectal y en la respuesta al tratamiento. Entre los mecanismos que incluyen daño genómico, inflamación crónica y modulación del microambiente tumoral. Aunque gran parte de la evidencia mecanística proviene de estudios en microbiota intestinal, se ha establecido que varios de estos microorganismos poseen la capacidad de colonizar el tejido tumoral y ejercer efectos locales relevantes para la progresión del cáncer.

Dentro de este contexto, las proteobacterias, particularmente ciertas cepas de *Escherichia coli*, han sido asociadas a la carcinogénesis colorrectal debido a la presencia de la isla genómica pks, responsable de la producción de colibactina (producida por *E.coli* pks+), una genotoxina capaz de inducir rupturas de doble hebra en el ADN y promover inestabilidad genómica. Estos eventos favorecen la acumulación de mutaciones y contribuyen al desarrollo tumoral, además de mantener un microambiente proinflamatorio que puede impactar en la respuesta terapéutica.³⁰

Por otro lado, *Fusobacterium nucleatum* ha sido ampliamente descrito como un componente relevante de la microbiota intratumoral en cáncer colorrectal. Esta bacteria expresa factores de adhesión que facilitan su unión a células tumorales y su interacción con el sistema inmune, destacando la interacción entre la proteína Fap2 y el receptor inhibitorio TIGIT, lo cual bloquea la citotoxicidad de células inmunes, favoreciendo la evasión inmune, hecho se ha asociado a un peor pronóstico clínico.³¹ Adicionalmente, se ha reportado que *Fusobacterium nucleatum* puede contribuir a la resistencia a quimioterápicos, como el 5-fluorouracilo y el oxaliplatino, mediante la activación de rutas de autofagia, mientras que ciertas proteobacterias pueden influir en la eficacia de tratamientos antineoplásicos a través de la modulación inflamatoria del microambiente tumoral.³¹ En conjunto, estos mecanismos respaldan el rol de la microbiota intratumoral como un factor relevante en la variabilidad de la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal.

1.3. Disparidades por sexo en pacientes con CCR desde distintos enfoques

Un primer enfoque de la disparidad por sexos en pacientes con CCR corresponde a las diferencias en supervivencia y pronóstico clínico. Ma et al. (2021) identificaron que el sexo constituye un factor pronóstico en pacientes con CCR en estadio temprano, observándose una mayor supervivencia global en mujeres en comparación con los hombres.³² A nivel epidemiológico, grandes cohortes han evidenciado que los hombres presentan mayor susceptibilidad al desarrollo de cáncer y peores desenlaces clínicos en múltiples tipos tumorales, incluyendo CCR, tendencia que se mantiene independiente de la raza.¹ Estas diferencias se han atribuido, en parte, a los efectos pleiotrópicos de las hormonas sexuales sobre tejidos extra-gonadales, incluido el epitelio colónico y el microambiente tumoral. Los estrógenos, por ejemplo, pueden modular vías proliferativas como Wnt/ β -catenina, influir en la angiogénesis a través de VEGF y ejercer efectos inmunomoduladores al regular la actividad de células T y B. Asimismo, la presencia de dos cromosomas X en mujeres y la expresión de genes que escapan a la inactivación podrían conferir ventajas en términos de vigilancia inmunológica. En conjunto, estos factores biológicos podrían contribuir a una menor susceptibilidad y mejores desenlaces clínicos en mujeres frente a hombres en determinados contextos de CCR.³³

El segundo enfoque analiza las diferencias por sexo en la respuesta a los tratamientos contra el CCR. Según Baraibar et. al (2023), las mujeres presentan mayor susceptibilidad a toxicidades hematológicas y no hematológicas frente a diversos agentes citotóxicos utilizados en oncología. Estas diferencias se atribuyen a variaciones en la farmacocinética y farmacodinámica moduladas por el sexo, incluyendo mayor porcentaje de grasa corporal, diferencias en el metabolismo hepático mediado por enzimas como CYP3A, variaciones en la expresión de transportadores de fármacos y diferencias en la eliminación plasmática.³³ Esto apunta en conjunto a múltiples diferencias potenciales en la biología de distintos tipos de cáncer que ocurren en hombres y mujeres. Por lo tanto, el desarrollo de estrategias de tratamiento específicas puede incluir fármacos y dosis personalizadas para cada sexo.¹¹

En conjunto, estas variaciones reflejan diferencias biológicas relevantes entre hombres y mujeres que podrían impactar en la eficacia terapéutica y respaldan la necesidad de estrategias de tratamiento personalizadas según sexo.

En concordancia con lo anterior, estudios clínicos mostraron que el sexo es un factor importante que afecta la composición de la microbiota intestinal y, al parecer, dicha diferencia entre hombres y mujeres se debe a las hormonas sexuales como el estrógeno y la testosterona.³⁴ Chin-Hee et al. (2020), investigaron si la composición de la microbiota intestinal era diferente entre ratones machos y hembras, y si ello era regulado por el estrógeno en modelos de ratones de cepa ICR. Se encontró que el estrógeno altera la microbiota intestinal, especialmente en los machos, en los que se apreció una disminución de la relación Firmicutes/Bacteroidetes. Los autores indicaron que esta hormona sería capaz de cambiar la microbiota intestinal, al punto de disminuir el riesgo de desarrollar CCR.³⁵

1.4. Bioinformática aplicada al estudio del CCR y microbiota intratumoral

La bioinformática es una disciplina fundamental para el análisis de datos multi ómicos, incluidos los metagenómicos, mediante el uso de repositorios públicos y herramientas computacionales especializadas.³⁶ En el estudio del cáncer, esta disciplina ha permitido la exploración sistemática de los datos genómicos del *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), lo que ha facilitado la caracterización molecular de 33 tipos de cáncer, incluyendo el CCR. Como resultado, se ha logrado un conocimiento detallado sobre las alteraciones genéticas y moleculares que contribuyen a la oncogénesis.³⁷ Además, los datos integrados en TCGA poseen un gran potencial para aplicaciones en diagnóstico, pronóstico y tratamiento, al ser analizados mediante modelos computacionales avanzados que optimizan la identificación de biomarcadores y la selección de terapias personalizadas.³⁷

A partir de la iniciativa de TCGA, otros estudios han determinado el perfil multiómico del cáncer, incluyendo estudios de microbioma del cáncer, que han hecho públicos sus datos de metagenómica para análisis posteriores. Así, el estudio secundario de datos ómicos del cáncer ha contribuido a describir de forma más completa esta patología. Por ejemplo, Min et al. (2023), utilizaron la base de datos de TCGA para comparar la expresión de genes, las células inmunitarias que infiltran los tumores y la microbiota intestinal en pacientes con CCR. El análisis secundario de los datos mostró que los pacientes con CCR e índice de masa corporal (IMC) alto, tienen mejor pronóstico, además de tener distinta composición de microbiota

intratumoral, comparado con pacientes con IMC bajo.³⁸ También Xu et al. (2023) demostraron que los perfiles microbianos del tejido colorrectal contienen información pronóstica valiosa para pacientes con CCR. Utilizando herramientas bioinformáticas y datos multiómicos, identificaron que la composición microbiana en los tejidos tumorales puede dividirse en dos grupos principales, los cuales están directamente asociados con diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes.²⁹

Así mismo, el Atlas del Microbioma del Cáncer (TCMA) es una iniciativa que busca compilar la microbiota intratumoral de diversos tipos de cáncer (incluido CCR) y poner a disposición de los usuarios dichos datos.³⁹ Además, TCMA contiene el perfil metagenómico de varios tejidos cancerosos provenientes de participantes de los proyectos TCGA. El objetivo principal de TCMA fue develar la microbiota del tejido canceroso y distinguirla de especies contaminantes, frecuentes en otros estudios, para así explorar las interacciones hospedero-microbio a lo largo de ejes moleculares y clínicos. En la actualidad, los datos de TCMA han sido analizados por Dohlman et al. (2021), quienes emplearon herramientas bioinformáticas para explorar la microbiota intratumoral de las cohortes de adenocarcinoma de colon (COAD) y recto (READ). A partir del perfil metagenómico de estas muestras, identificaron tres subtipos de microbiota asociados con diferencias pronósticas, lo que resalta el potencial de los análisis metagenómicos intratumorales en la estratificación de pacientes con CCR.⁴⁰ En este contexto, el análisis secundario de datos metagenómicos provenientes de cohortes públicas representa una oportunidad para explorar la relación entre microbiota intratumoral, sexo y respuesta terapéutica en pacientes con CCR.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El CCR constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial, al ubicarse entre las principales causas de mortalidad por cáncer.^{1,3} A pesar de los avances en estrategias de detección y tratamientos disponibles, la incidencia y mortalidad continúan siendo elevadas, lo que evidencia la necesidad de profundizar en factores biológicos involucrados en su aparición, progresión y respuesta terapéutica. En este contexto, la microbiota intratumoral ha emergido como un componente relevante en la comprensión del CCR, dado que su composición puede variar a lo largo de la progresión tumoral y potencialmente influir en la respuesta al

tratamiento. Sin embargo, el conocimiento sobre la relación entre la microbiota intratumoral y la eficacia terapéutica aún es limitado.¹⁴

A diferencia de los estudios basados en muestras fecales, que reflejan la microbiota intestinal global, la caracterización de la microbiota intratumoral requiere técnicas metagenómicas aplicadas directamente al tejido tumoral. Este tipo de análisis suele necesitar muestras de buena calidad, protocolos especializados y periodos prolongados de enrolamiento, lo que ha limitado la disponibilidad de estudios clínicos con cohortes amplias.^{26, 28}

Frente a estas limitaciones, la bioinformática permite el análisis secundario de datos metagenómicos y clínicos provenientes de repositorios públicos como TCGA y TCMA, facilitando la identificación de patrones microbianos asociados con desenlaces clínicos en pacientes con CCR.⁴¹

No obstante, persiste un vacío de conocimiento respecto a cómo la microbiota intratumoral interactúa con factores clínicos relevantes, como el sexo, para influir en la respuesta terapéutica y la supervivencia. Aunque el sexo ha sido reconocido como un factor pronóstico en CCR, todavía no se comprenden por completo los mecanismos que explicarían estas disparidades.³³ Si bien se han descrito variaciones en la composición de la microbiota intestinal entre hombres y mujeres, aún no está claro si estas también se presentan a nivel intratumoral o si podrían relacionarse con diferencias en la eficacia del tratamiento.

Estudios experimentales han demostrado que ciertas bacterias presentes en el tejido tumoral pueden influir en la respuesta a determinados fármacos. Por ejemplo, *Fusobacterium nucleatum* se ha relacionado con resistencia a 5-fluorouracilo y oxaliplatino mediante activación de rutas de autofagia.³¹ Asimismo, el análisis bioinformático realizado por Dohlman et al. (2021), a partir de datos de TCMA y TCGA, identificó perfiles microbianos asociados con la supervivencia de pacientes con CCR, respaldando el posible valor pronóstico de la microbiota intratumoral. Estos resultados resaltan la importancia de caracterizar la microbiota tumoral incluso después del diagnóstico y la resección quirúrgica, con el fin de orientar futuras decisiones terapéuticas según el perfil microbiano y el sexo del paciente.

En conjunto, estos hallazgos sustentan la necesidad de explorar, mediante análisis secundarios de datos metagenómicos intratumorales, si existen asociaciones entre composición

microbiana, sexo y respuesta terapéutica en CCR.

Por ello, la presente investigación propone integrar datos de metagenómica intratumoral disponibles en TCMA con metadata clínica para evaluar la posible existencia de microorganismos marcadores dependientes del sexo asociados con la respuesta al tratamiento en pacientes con CCR.

2.1. Pregunta de investigación

Por lo antes expuesto se formulan las siguientes preguntas.

¿Existen diferencias en la respuesta al tratamiento, dependientes del sexo e independientes del estadio, en la cohorte TCGA-COAD-READ de pacientes con CCR? Si así fuese, ¿el perfil de la microbiota intratumoral está asociado con el sexo y la respuesta al tratamiento?

III. HIPÓTESIS

Existe una asociación entre la composición de la microbiota intratumoral y la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal, y esta relación varía según el sexo de los pacientes en la cohorte TCGA-COAD-READ.

IV. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Evaluar la asociación entre la microbiota intratumoral y la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal (CCR), considerando la estratificación por sexo en una cohorte de pacientes de la base de datos TCGA-COAD-READ.

4.2. Objetivos específicos

1. Describir el perfil metagenómico, a nivel phyla y género, de la microbiota intratumoral por sexo.
2. Establecer mediante un metaanálisis de datos de libre acceso, qué patrones de microbiota (a nivel de phyla y/o género) se asocian con la respuesta al tratamiento.
3. Identificar las diferencias en la respuesta al tratamiento entre hombres y mujeres y analizar su relación con la composición de la microbiota intratumoral en pacientes con cáncer colorrectal (CCR).

V. METODOLOGÍA

5.1. Diseño de estudio

Estudio transversal, retrospectivo y basado en datos secundarios provenientes de recursos públicos.

5.2. Población y muestra de estudio

La población de estudio proviene del proyecto The Cancer Genome Atlas (TCGA) ejecutado en centros médicos designados por el National Cancer Institute (NCI) y el National Human Genome Research Institute (NHGRI) en Estados Unidos, el cual enroló a pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer colorrectal (CCR) primario entre 2006 y 2016. La cohorte presenta una población predominantemente caucásica (75–82 %) y proviene en su mayoría de contextos urbanos y occidentales, los cuales tienen un consumo dietético alto de alimentos procesados y carnes rojas, y bajo consumo de fibra.⁴²

El repositorio TCGA incluye muestras biológicas tumorales clasificadas como “primary tumor”, las cuales constituyeron las muestras de estudio, junto con la información clínica asociada de sujetos humanos obtenida bajo consentimiento informado y con la autorización de las juntas de revisión institucionales locales.³⁹ Todos los pacientes de esta cohorte del proyecto TCGA fueron sometidos a cirugía como primera línea de tratamiento, según la publicación original. De acuerdo con los protocolos de recolección de TCGA, las muestras quirúrgicas seleccionadas correspondieron a tumores primarios con más del 70 % de celularidad tumoral viable, mínima necrosis y ausencia de tratamiento sistémico previo. Esta estandarización asegura la integridad del material biológico para análisis moleculares y metagenómicos y favorece la comparabilidad entre los pacientes incluidos. En consecuencia, la caracterización de la microbiota intratumoral en esta cohorte refleja el perfil microbiano pretratamiento, sin interferencias derivadas de la exposición a quimioterapia, radioterapia o terapias dirigidas.⁴³

Para este estudio se dispuso inicialmente de 736 muestras de pacientes con cáncer colorrectal del proyecto TCGA-COADREAD, con información clínica obtenida de la base de datos UCSC Xena (<https://xenabrowser.net/>). De esta cohorte se identificaron 195 muestras con datos metagenómicos disponibles en el repositorio TCMA (<https://tcma.pratt.duke.edu/>). Tras

integrar ambas fuentes de información, se obtuvo un total de 195 muestras que cumplieron con los criterios de elegibilidad para su inclusión en el estudio.

5.2.1. Cálculo del tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra en nuestro estudio, aplicamos la fórmula 1:

Fórmula 1. Muestreo

$$n = \frac{Z^2 \times p \times q \times N}{Z^2 \times (p-1) + Z^2 \times p \times q}$$

N = Tamaño de la población (170 tejido canceroso)

Z = Coeficiente de confiabilidad, nivel de confianza 95% = 1.96

p = Proporción esperada (0.87 para tejido canceroso)

q = 1 - p (complemento de p)

d = Error máximo admisible = 5%

Aplicando la fórmula anterior, se obtuvo un tamaño de muestra de 86 para tejido canceroso, lo cual indica que se requiere al menos 86 muestras de tejido canceroso (con datos metagenómicos) para realizar las pruebas estadísticas que se aplicarán en el estudio, que incluyen la prueba de Chi cuadrado, prueba de U de Mann-Whitney y regresión logística.

5.3. Criterios de elegibilidad de los pacientes

5.3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de CCR, participantes de TCGA que tiene datos de microbiota intratumoral en TCMA.
- Individuos con información disponible de respuesta al tratamiento.
- Pacientes con información disponible de edad, estadio del tumor y tiempo de sobrevida (OS)

5.3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que no cuenten con datos del sexo.
- Muestras con datos genómicos o metagenómicos no definidos o indeterminados.

5.4. Operacionalización de las variables de estudio

La Tabla 1 presenta la operacionalización de las variables incluidas en este estudio, especificando su definición, naturaleza, relación, escala de medición, indicadores y codificación. Estas variables han sido seleccionadas considerando su relevancia para analizar la relación entre el sexo, la microbiota intratumoral y la respuesta al tratamiento en pacientes con CCR.

Tabla 1. Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Tipo de variable según su naturaleza	Tipo de variable según su relación	Escala de medición	Indicador	Codificación
Sexo	Sexo biológico del paciente	Cualitativa	Independiente	Nominal	0,1 o M y F	0: masculino 1: femenino
Edad	Años cumplidos al momento de la toma de muestra.	Cuantitativa	Independiente	Continua de Razón	Edad en años	Años
Respuesta al tratamiento	Tipos de respuesta que existen de acuerdo con las categorías de TCGA	Cualitativa	Dependiente	Ordinal	Nivel de respuesta	-CR: Respuesta completa -PR: Respuesta parcial -PD: Progresión de enfermedad
Estadio del tumor	Extensión del cáncer, que tan grande es el tumor	Cualitativa	Confusor	Ordinal	0,1,2,3,4	0: 0 1: I 2: II 3: III 4: IV

Tiempo de supervivencia global (OS)	Días desde el diagnóstico hasta el último contacto con el paciente post tratamiento) y/o fallecimiento del paciente o el final del seguimiento.	Cuantitativa	Independiente	Continua de razón	Curva de Kaplan-Meier	Días
Microbiota intratumoral	Microorganismos presentes en el tumor	Cualitativa	Dependiente	Nominal	Phyla	- Actinobacteria - Bacteroidetes - Chloroflexi - Firmicutes - Fusobacteria - Proteobacteria - Spirochaetes - Synergistetes - Tenericutes - Thermotogae - Verrucomicrobia
					Género	Todos los géneros encontrados
Composición de la microbiota intratumoral	Cantidad de géneros presentes en la muestra	Cuantitativa	Confusor	Continua	- Abundancia relativa de géneros*	Porcentaje (%) ³⁷
	Cantidad de Phyla presentes en la muestra	Cuantitativa	Confusor	Continua	- Abundancia relativa de Phyla*	Porcentaje (%) ³⁷
Diversidad Alfa	Medida de la diversidad de géneros en la muestra basada en	Cuantitativa	Confusor	Continua	-Índice de Shannon	Valor del índice

	abundancia relativa				-Índice de Simpson	
	Medida de la diversidad de Phyla en la muestra basada en abundancia relativa					

*Abundancia relativa: proporción de cada género/phyla respecto al total de secuencias de la muestra.

5.5. Construcción de bases de datos de la población de estudio

Los metadatos (datos clínicos y demográficos) se obtuvieron del recurso en web UCSC XENA (<https://xenabrowser.net/>), eligiendo la cohorte TCGA-COADREAD. Por otro lado, los datos metagenómicos de abundancia relativa de la microbiota intratumoral fueron descargados desde el repositorio TCMA (<https://tcma.pratt.duke.edu/>). Ambas bases de datos se procesaron siguiendo los pasos descritos a continuación para obtener una base de datos consolidada y limpia:

A. Descarga y filtrado inicial:

- **Metadata (UCSC XENA):** Los datos clínicos fueron descargados desde la plataforma UCSC Xena seleccionando las siguientes variables “Phenotypic”: código del paciente (“patient id”), sexo del paciente (“gender”), el estadio del tumor (phatologic_stage), la respuesta a la terapia primaria-cirugía (denominada “primary_therapy_outcome_success” en TCGA), el tipo de muestra o procedencia de la muestra (“sample_type”), la edad (“age”), tal como se muestra en la Figura 1. Estos datos fueron descargados en formato .tsv y posteriormente importados a Excel, obteniéndose inicialmente 736 muestras. Posteriormente, se aplicaron filtros manuales considerando únicamente muestras tumorales y se eliminaron los registros con valores vacíos

o inconsistentes. Al finalizar este proceso, se obtuvieron 298 muestras completas.

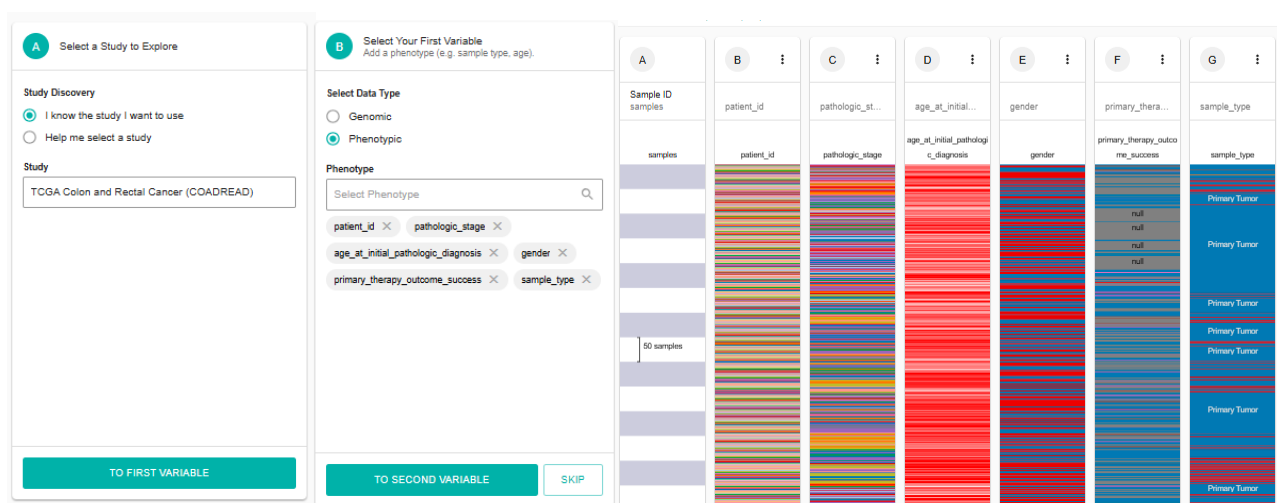


Figura 1. Interfaz de selección de variables fenotípicas en UCSC Xena para la descarga de metadatos del estudio TCGA Colon y Rectal Cancer (COADREAD).

- **Datos de microbiota (TCMA):**

Los datos metagenómicos provienen del repositorio The Cancer Microbiome Atlas (TCMA), el cual integra perfiles microbianos derivados de datos de secuenciación tumoral de TCGA mediante un pipeline bioinformático estandarizado. Este pipeline incluye procedimientos de contaminación estadística diseñados para identificar y remover contaminantes con prevalencia similar entre distintos centros de secuenciación, así como la agregación y renormalización de abundancias relativas (relabund) a nivel de muestra y caso. En el presente estudio se trabajó con estas abundancias relativas previamente procesadas por TCMA, sin realizar modificaciones adicionales al pipeline original.³⁹

Se seleccionaron pacientes de la cohorte TCGA-COADREAD y tipo de muestra "PRIMARY TUMOR", tal como se muestra en la Figura 2. La información de abundancia relativa fue filtrada a nivel de Phylum y Genus y descargada “download data for selection” en formato .CSV. Este archivo fue importado a Excel y las columnas fueron transpuestas para facilitar su procesamiento.

5.6. Procesamiento y análisis de datos

5.6.1. Unificación de bases de datos y categorización de variables

Para vincular ambas bases de datos y añadir datos de microbiota a cada sujeto de investigación, fue necesario ajustar la columna "sample" en TCMA eliminando temporalmente la última letra de cada identificador. Una vez identificadas las coincidencias, se restauraron los identificadores originales agregando nuevamente las letras eliminadas. Este proceso permitió consolidar una base de datos con 94 muestras, de las cuales 4 fueron identificadas como duplicadas, las cuales se resolvieron promediando sus valores para el perfil de abundancia de la microbiota intratumoral. Como resultado final, la base de datos consolidada incluyó 90 muestras únicas con las variables de interés: sexo, respuesta al tratamiento, edad, estadio del tumor, tiempo de supervivencia (OS), microbiota intratumoral (abundancia relativa).

A continuación, se dicotomizaron las variables esenciales para el análisis estadístico.

- Variable respuesta al tratamiento:
 - "Respuesta" para pacientes con respuesta parcial o completa al tratamiento.
 - "No respuesta" para aquellos con progresión de la enfermedad.
- Variable estadio de la enfermedad:
 - "Temprano" para estadios I y II.
 - "Avanzado" para estadios III y IV.

5.6.2. Cálculo de índices diversidad alfa

Los índices de diversidad se utilizaron para caracterizar la estructura ecológica de la microbiota intratumoral. Para ello, se emplearon matrices de abundancia relativa a nivel phylum y género obtenidas del proyecto TCGA-COAD-READ, donde cada muestra correspondía a tejido tumoral individual.

La diversidad alfa permite describir la composición microbiana dentro de cada tumor, evaluando tanto las especies presentes como la forma en que se distribuyen dentro de esa comunidad. Este concepto considera principalmente dos componentes: la riqueza, relacionada con el número de especies presentes, y la equitatividad, que refleja cómo se distribuye su abundancia relativa.

En este estudio se calcularon los índices de Shannon, Chao1, Fisher y Simpson. Los índices Shannon, Chao1 y Fisher brindan información principalmente sobre la riqueza estructural de

la comunidad microbiana, mientras que el índice de Simpson, al ser más sensible a la dominancia de especies, permitió evaluar posibles desequilibrios ecológicos asociados con la expansión selectiva de determinados taxones, un fenómeno relevante en el contexto de disbiosis tumoral.

Los datos de abundancia se procesaron mediante el cálculo de los valores correspondientes para cada índice de diversidad, utilizando los algoritmos implementados en los paquetes estadísticos empleados para cada métrica.

El análisis se realizó en R Studio (versión 4.1.3), usando los paquetes *vegan* y *phyloseq*, los cuales incluyen funciones especializadas para el análisis de diversidad ecológica.

5.6.3. Análisis estadístico

Finalmente, los datos procesados se exportaron en formato tabular y gráfico para facilitar su visualización, así como su posterior utilización en el análisis estadístico y en la integración de las bases de datos.

Se realizó un análisis univariado para caracterizar las variables del estudio. Las variables categóricas se resumieron mediante frecuencias y porcentajes, mientras que las variables numéricas se describieron mediante mediana y rango intercuartílico, estratificadas por sexo. Para evaluar la asociación estadística de la variable dependiente “respuesta al tratamiento” con las demás covariables, se utilizaron pruebas de chi-cuadrado y prueba exacta de Fisher para las variables categóricas, previa verificación de los supuestos correspondientes.

Para cada phylum se realizaron pruebas U de Mann-Whitney con el fin de evaluar diferencias significativas entre los grupos de “respuesta al tratamiento”, estratificados según sexo. Para describir la microbiota a nivel de género se emplearon gráficos de mapas de calor, estratificados por “respuesta al tratamiento” y sexo.

Se consideró un nivel de confianza del 95 % y se asumirá significancia estadística para valores de p menores a 0,05. El manejo de los datos y el análisis estadístico se realizó utilizando el software Stata versión 18 (StataCorp, College Station, TX, EE. UU.).

5.7. Aspectos éticos

El presente estudio corresponde a un análisis secundario de datos, por lo que no implicó contacto directo con sujetos humanos. Los datos utilizados fueron previamente recolectados en estudios internacionales realizados en los Estados Unidos y depositados en repositorios públicos, sin contener información identificable o confidencial. En consecuencia, los riesgos para los sujetos incluidos en el análisis son mínimos y se relacionan principalmente con una posible brecha en la confidencialidad de los datos.

El protocolo del estudio fue registrado en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación (SIDISI) con el código 213302 de la Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología (DUICT) y fue evaluado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (CIE-UPCH). El estudio fue aprobado mediante la carta N.º CIEI-295-25-24 (código SIDISI N.º 213302) con fecha 17 de junio de 2024. Durante la ejecución del estudio se respetaron los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y se siguieron las recomendaciones emitidas por el CIE-UPCH.

VI. RESULTADOS

6.1. Características de la población de estudio

El conjunto de datos del proyecto TCGA-COADREAD disponible en UCSC Xena incluyó inicialmente 736 muestras de pacientes con cáncer colorrectal, de las cuales 566 fueron excluidas por no contar con información de microbiota intratumoral. El repositorio The Cancer Microbiome Atlas aportó 170 muestras con datos metagenómicos. Tras integrar ambas bases y eliminar registros con datos faltantes en las variables de interés (sexo, edad y respuesta a la terapia primaria), se obtuvieron 94 muestras elegibles. Posteriormente, se identificaron 8 muestras duplicadas, eliminándose 4 registros. Finalmente, el análisis incluyó 90 participantes con CCR (Figura 4).

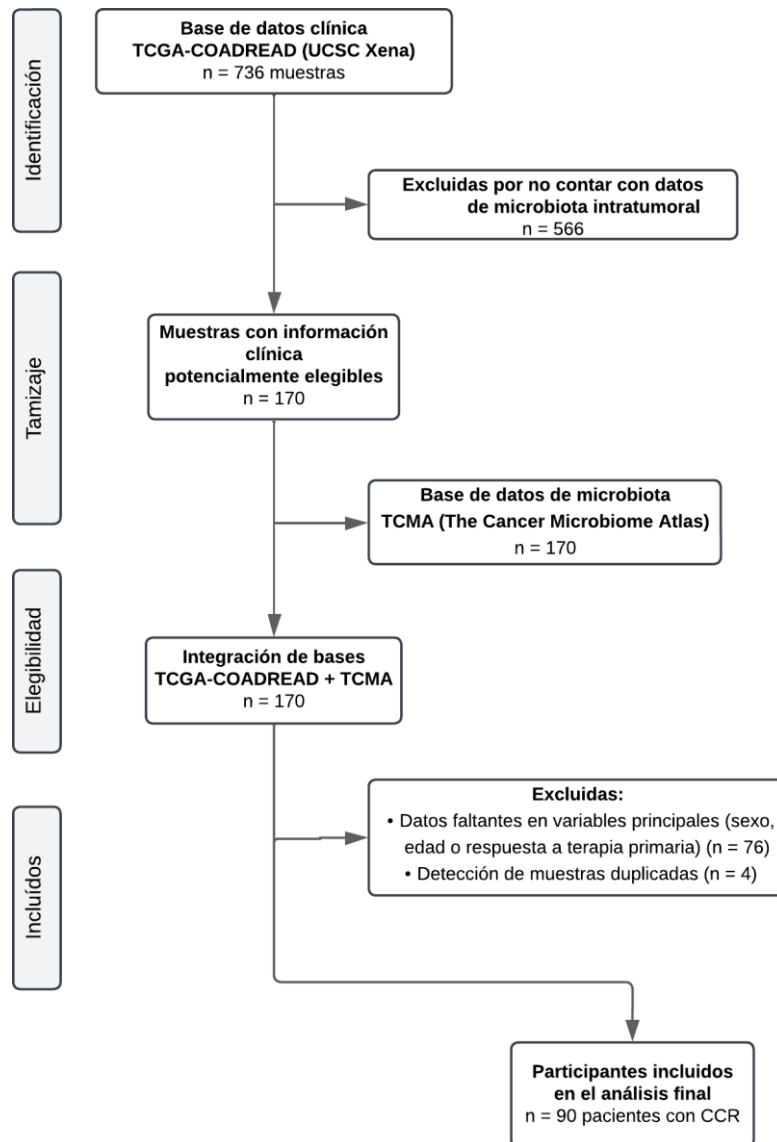


Figura 4. Diagrama de flujo de selección de participantes basado en la guía STROBE, que muestra las etapas de identificación, elegibilidad e inclusión hasta la muestra final analizada ($n = 90$).

Del total de 90 participantes, 47 corresponden a hombres y 43 a mujeres. Entre los hombres, la mayoría tenía 65 años o más (59,6%), mientras que el 68,9% presentaba cáncer colorrectal en estadio temprano. En cuanto a la composición de la microbiota intratumoral a nivel de phylum, Bacteroidetes fue el taxón más abundante, con una mediana de 0,60 (RIC: 0,45–0,72), seguido por Firmicutes con una mediana de 0,18 (RIC: 0,09–0,27). Otros filos como Proteobacteria y Fusobacteria presentaron abundancias relativas menores. Respecto a la diversidad alfa, los hombres mostraron un índice de Shannon de 0,87 (RIC: 0,74–1,10), lo que

sugiere una diversidad microbiana moderada con cierta dominancia de algunos taxones. En relación con la respuesta terapéutica, el 89,4% de los hombres presentó respuesta al tratamiento. En el grupo de mujeres, el 46,5% tenía 65 años o más, y el 55,8% presentaba enfermedad en estadio temprano. Al igual que en los hombres, Bacteroidetes fue el filo predominante con una mediana de 0,51 (RIC: 0,41–0,68), seguido por Firmicutes con 0,16 (RIC: 0,10–0,33). En cuanto a la diversidad alfa, las mujeres mostraron valores ligeramente mayores en algunos índices, con un índice de Simpson de 0,54 (RIC: 0,44–0,61), lo que podría indicar una distribución ligeramente más equilibrada de los taxones microbianos en comparación con los hombres. El índice Chao1 también presentó una mediana de 4,0, lo que sugiere una riqueza taxonómica similar entre ambos sexos, que resultó relativamente limitada dentro del microambiente tumoral. Finalmente, el 88,4% de las mujeres presentó respuesta al tratamiento (Tabla 2).

Tabla 2. Características de la muestra estudiada (n=90), estratificada por sexo

Características	Total N=90	Hombres (n=47) N(%)	Mujeres (n=43) N(%)
Edad (Categorizada):			
Menor de 50	13 (14.4)	4 (8.51)	9 (20.9)
50 a 64	29 (32.2)	15 (31.9)	14 (32.6)
65 o más	48 (53.3)	28 (59.6)	20 (46.5)
Estadio			
Avanzado	33 (37.5)	14 (31.1)	19 (44.2)
Temprano	55 (62.5)	31 (68.9)	24 (55.8)
Microbiota intratumoral (Phylum)			
Actinobacteria*	0.00 (0.00 - 0.01)	0.00 (0.00 - 0.01)	0.00 (0.00 - 0.00)
Bacteroidetes*	0.57 (0.41 - 0.71)	0.60 (0.45 - 0.72)	0.51 (0.41 - 0.68)
Firmicutes*	0.17 (0.09 - 0.29)	0.18 (0.09 - 0.27)	0.16 (0.10 - 0.33)
Fusobacteria*	0.02 (0.00 - 0.08)	0.03 (0.00 - 0.07)	0.01 (0.00 - 0.09)
Proteobacteria*	0.06 (0.03 - 0.14)	0.09 (0.04 - 0.14)	0.05 (0.03 - 0.14)
Spirochaetes*	0.00 (0.00 - 0.00)	0.00 (0.00 - 0.00)	0.00 (0.00 - 0.00)
Verrucomicrobia*	0.00 (0.00 - 0.00)	0.00 (0.00 - 0.00)	0.00 (0.00 - 0.00)
Diversidad alfa			
Shannon*	0.89 (0.77 - 1.09)	0.87 (0.74 - 1.10)	0.92 (0.78 - 1.07)
Simpson*	0.51 (0.40 - 0.60)	0.51 (0.39 - 0.60)	0.54 (0.44 - 0.61)
Chao1*	4.00 (3.00 - 4.00)	4.00 (3.00 - 5.00)	4.00 (3.50 - 4.00)
Fisher_Alpha*	0.32 (0.23 - 0.32)	0.32 (0.23 - 0.40)	0.32 (0.27 - 0.32)
Respuesta a la terapia:			
No respuesta	10 (11.1)	5 (10.6)	5 (11.6)
Respuesta	80 (88.9)	42 (89.4)	38 (88.4)

*Mediana(Rango Inter cuart I)

6.2. Características del perfil metagenómico de la microbiota intratumoral a nivel phyla

En el análisis de la microbiota intratumoral (MIT), se observó una variación en la abundancia relativa de los principales phyla bacterianos (Figura 5). Los Bacteroidetes fueron el phylum más abundante, con una mediana de 0.6 y una amplia dispersión en las muestras, lo que sugiere una notable heterogeneidad en su presencia entre las muestras de CCR evaluadas. Le siguen en abundancia los Firmicutes y Proteobacteria, con medianas de 0.3 y 0.2, respectivamente. En contraste, los phyla Fusobacteria, Verrucomicrobia, Actinobacteria y Spirochaetes fueron menos abundantes, con medianas cercanas a 0.1 o inferiores. Cabe destacar la presencia de varios puntos atípicos en los phyla más abundantes, lo que indica la existencia de muestras con valores fuera del rango típico, probablemente debido a factores individuales o al tipo de tejido analizado. Estos resultados reflejan una marcada variabilidad en la composición bacteriana de la MIT, siendo dominada principalmente por Bacteroidetes, Firmicutes y Proteobacteria, mientras que otros phyla se encuentran en niveles muy bajos o ausentes.

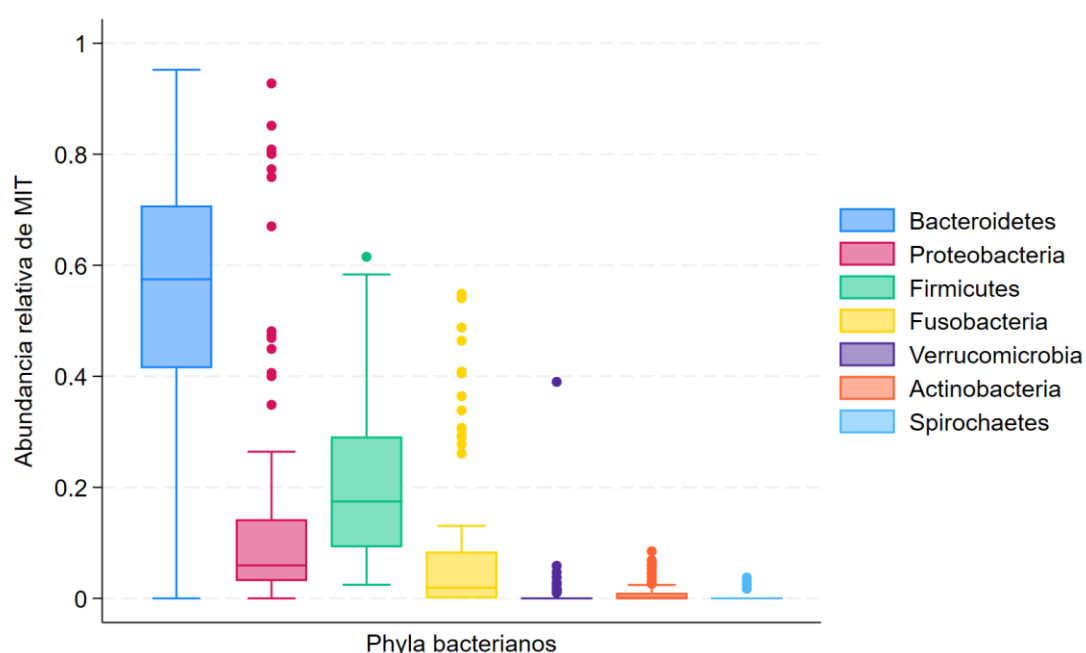


Figura 5. Caja y bigotes de la abundancia relativa de la microbiota intratumoral (MIT) a nivel de phyla.

A nivel de género bacteriano, el mapa de calor muestra una variabilidad considerable en la composición de la microbiota intratumoral entre los grupos definidos por sexo y respuesta a la terapia. En general, se observa un patrón de agrupamiento diferenciado entre los pacientes con respuesta y sin respuesta al tratamiento, lo que sugiere posibles diferencias en la estructura microbiana asociadas al desenlace terapéutico. En los pacientes con respuesta a la terapia, tanto en hombres como en mujeres, se observa una mayor intensidad relativa (valores positivos en rojo) en varios géneros bacterianos, lo que sugiere una mayor abundancia relativa de ciertos taxones dentro de la comunidad microbiana tumoral. Entre los géneros que muestran mayor presencia destacan *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Streptococcus* y *Parabacteroides*, los cuales pertenecen principalmente a los filos Bacteroidetes y Firmicutes. Por el contrario, en los grupos sin respuesta al tratamiento predominan valores negativos o menores abundancias relativas (tonos azules) en una mayor proporción de géneros, lo que sugiere una reducción general en la abundancia de múltiples taxones microbianos. En estos grupos también se observan algunos géneros con mayor presencia relativa, principalmente asociados al filo Proteobacteria y a ciertos taxones anaerobios orales, aunque sin un patrón uniforme. Asimismo, el análisis de agrupamiento jerárquico evidencia que algunos géneros tienden a agruparse según perfiles de abundancia similares entre los grupos analizados, lo que indica posibles comunidades microbianas compartidas o patrones ecológicos similares dentro del microambiente tumoral (Figura 6).

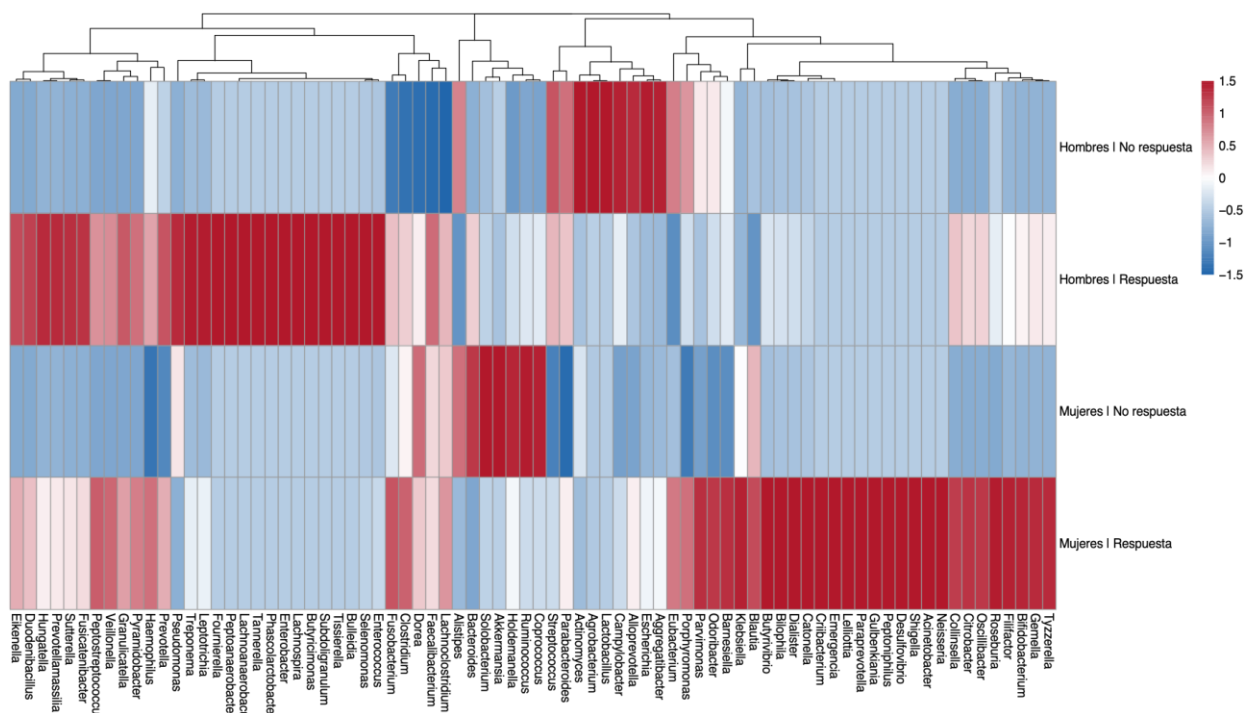


Figura 6. Perfil de abundancia relativa de la microbiota intratumoral a nivel de género en pacientes con cáncer colorrectal, según sexo y respuesta a la terapia.

El mapa de calor muestra las variaciones en la abundancia relativa de los distintos géneros bacterianos entre los grupos de hombres y mujeres con respuesta y sin respuesta al tratamiento, junto con el agrupamiento jerárquico de los taxones microbianos.

6.3. Características del perfil metagenómico de la microbiota intratumoral por tipo de respuesta y sexo a nivel phyla

Respecto a la composición de la microbiota intratumoral a nivel de phylum, Bacteroidetes fue el filo con mayor abundancia relativa tanto en pacientes con respuesta como sin respuesta al tratamiento, seguido por Firmicutes. No obstante, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la abundancia de los principales filos bacterianos entre los grupos de respuesta terapéutica, incluso después de la estratificación por sexo. Estos resultados se presentan visualmente en la figura de cajas y bigotes correspondiente (Figura 7).

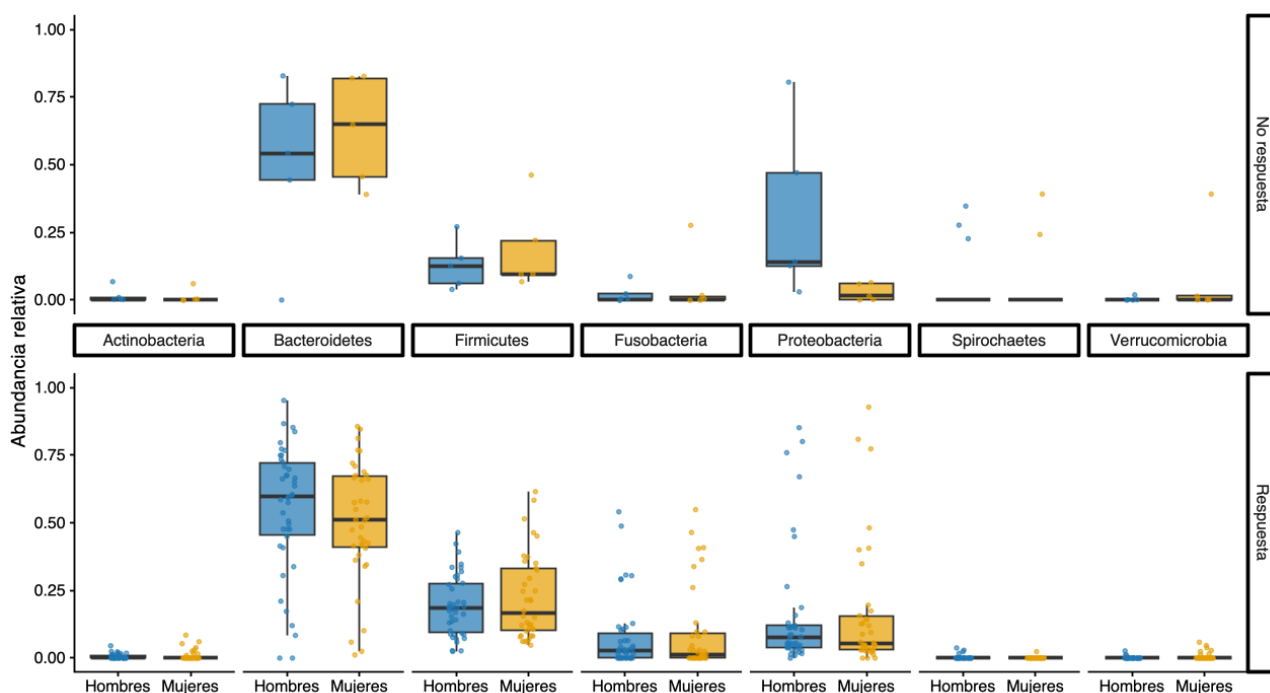


Figura 7. Abundancia relativa de los principales phyla de la microbiota intratumoral en pacientes con cáncer colorrectal, estratificada por sexo y respuesta a la terapia.

Los diagramas de cajas y bigotes muestran la distribución de la abundancia relativa para cada filo bacteriano en hombres y mujeres, comparando los grupos con respuesta y sin respuesta al tratamiento.

En el análisis bivariado de la respuesta al tratamiento, se observó que entre los participantes que presentaron respuesta terapéutica, el grupo de 65 años o más representó el 56,2%. Sin embargo, no se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre la edad y la respuesta al tratamiento ($p=0,156$). En contraste, sí se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el estadio tumoral y la respuesta terapéutica ($p=0,013$). Los pacientes con enfermedad en estadio temprano mostraron una mayor frecuencia de respuesta al tratamiento (67,1%) que aquellos con enfermedad en enfermedad avanzada. Al analizar los resultados por sexo, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres para ninguna de las variables clínicas evaluadas (Tabla 3).

Respecto a la diversidad alfa, los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron valores ligeramente superiores en los índices de Shannon y Simpson en comparación con aquellos sin respuesta. Aunque esto podría sugerir una microbiota intratumoral un poco más diversa y equilibrada en el grupo con respuesta terapéutica, las diferencias observadas no

fueron estadísticamente significativas. Del mismo modo, los índices de riqueza microbiana (Chao1 y Fisher alpha) mostraron valores similares entre ambos grupos (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis bivariado según la respuesta al tratamiento, estratificado por sexo.

Características	Respuesta a la terapia										p
	Total	No respuesta N=10			p	Total	Respuesta N=80			p	
		Hombres N=5 N(%)	Mujeres N=5 N(%)				Hombres N=42 N(%)	Mujeres N=38 N(%)			
Edad (Categorizada):				0.095					0.695	0.156	
Menor de 50	3 (30.0)	0 (0.00)	3 (60.0)		10 (12.5)	4 (9.52)	6 (15.8)				
50 a 64	4 (40.0)	2 (40.0)	2 (40.0)		25 (31.2)	13 (31.0)	12 (31.6)				
65 o más	3 (30.0)	3 (60.0)	0 (0.00)		45 (56.2)	25 (59.5)	20 (52.6)				
Estadio				0.167					0.634	0.013	
Avanzado	7 (77.8)	2 (50.0)	5 (100)		26 (32.9)	12 (29.3)	14 (36.8)				
Temprano	2 (22.2)	2 (50.0)	0 (0.00)		53 (67.1)	29 (70.7)	24 (63.2)				
Diversidad alfa											
Shannon	0.82 (0.62 - 0.95)	0.83 (0.62 - 0.96)	0.82 (0.61 - 0.95)	0.754	0.90 (0.77 - 1.10)	0.88 (0.76 - 1.11)	0.94 (0.78 - 1.09)	0.610	0.213		
Simpson	0.46 (0.31 - 0.57)	0.44 (0.33 - 0.57)	0.49 (0.30 - 0.57)	0.917	0.52 (0.42 - 0.61)	0.51 (0.40 - 0.60)	0.54 (0.45 - 0.61)	0.397	0.287		
Chao1	4.00 (3.00 - 4.00)	4.00 (3.00 - 4.00)	4.00 (3.00 - 4.00)	0.729	4.00 (3.00 - 4.25)	4.00 (3.00 - 5.00)	4.00 (4.00 - 4.00)	0.848	0.250		
Fisher Alpha	0.32 (0.23 - 0.32)	0.32 (0.23 - 0.32)	0.32 (0.23 - 0.32)	0.595	0.32 (0.23 - 0.34)	0.32 (0.23 - 0.40)	0.32 (0.32 - 0.32)	0.670	0.334		

*Nota: Se utilizó la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas, mientras que para las variables continuas se empleó la prueba de Mann-Whitney.

Para explorar posibles diferencias en la distribución de las abundancias relativas según sexo y respuesta al tratamiento, se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, considerando que los datos no presentaban una distribución normal. Entre los pacientes que respondieron al tratamiento (Tabla 4), se observó que Bacteroidetes continuaba siendo el filo predominante, con una abundancia relativa medianamente mayor en hombres (0.60 [0.46; 0.72] en comparación con mujeres (0.51 [0.41; 0.67])), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En contraste, Proteobacteria mostró una abundancia relativa mayor entre hombres (0.08 [0.04; 0.12]) y mujeres (0.05 [0.03; 0.15]).

En cuanto a Firmicutes, su abundancia relativa fue menor que la de Bacteroidetes y Proteobacteria en este grupo de pacientes no respondedores, sin diferencias entre hombres (0.19 [0.09; 0.28]) y mujeres (0.17 [0.10; 0.33]). Los phyla menos abundantes, como Fusobacteria, Verrucomicrobia, Actinobacteria y Spirochaetes, mostraron valores consistentemente bajos o nulos en pacientes de ambos sexos y tanto en respondedores como no respondedores, lo que confirma su limitada relevancia en la respuesta terapéutica evaluada.

Tabla 4. Distribución de la microbiota intratumoral en pacientes que respondieron a la terapia, según sexo, a nivel de phyla.

	[ALL] N=80		Hombres N=42		Mujeres N=38		p.overall
Bacteroidetes	0.57	[0.41;0.69]	0.60	[0.46;0.72]	0.51	[0.41;0.67]	0.217
Proteobacteria	0.06	[0.04;0.14]	0.08	[0.04;0.12]	0.05	[0.03;0.15]	0.747
Firmicutes	0.18	[0.10;0.30]	0.19	[0.09;0.28]	0.17	[0.10;0.33]	0.700
Fusobacteria	0.03	[0.00;0.10]	0.03	[0.00;0.09]	0.01	[0.00;0.09]	0.703
Verrucomicrobia	0.00	[0.00;0.00]	0.00	[0.00;0.00]	0.00	[0.00;0.00]	0.106
Actinobacteria	0.00	[0.00;0.01]	0.00	[0.00;0.01]	0.00	[0.00;0.00]	0.940
Spirochaetes	0.00	[0.00;0.00]	0.00	[0.00;0.00]	0.00	[0.00;0.00]	0.198

*Nota: Los valores se expresan como mediana [rango intercuartílico]. La comparación entre hombres y mujeres se realizó mediante la prueba de Mann-Whitney.

En pacientes que no respondieron al tratamiento (n=10), el filo *Bacteroidetes* fue el más abundante en ambos sexos, con una mediana de abundancia relativa de 0.65 [0.46–0.82] en mujeres y 0.54 [0.44–0.72] en hombres, sin diferencias significativas entre grupos, según lo descrito en la Tabla 5. Por el contrario, *Proteobacteria* mostró una mayor abundancia relativa en hombres (0.14 [0.13–0.47]) que en mujeres (0.01 [0.00–0.06]), diferencia que sí alcanzó significancia estadística. En el caso de *Firmicutes*, la abundancia también fue ligeramente superior en hombres (0.13 [0.06–0.15]) respecto a mujeres (0.10 [0.09–0.22]), sin embargo, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa. Por último, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* y *Actinobacteria* presentaron abundancias cercanas a cero en ambos sexos, sin evidenciar diferencias significativas.

Tabla 5. Distribución de la microbiota intratumoral, a nivel phylum, en pacientes sin respuesta al tratamiento según sexo.

	[ALL] N=10		Hombres N=5		Mujeres N=5		p.overall
Bacteroidetes	0.59	[0.45;0.80]	0.54	[0.44;0.72]	0.65	[0.46;0.82]	0.754
Proteobacteria	0.06	[0.02;0.14]	0.14	[0.13;0.47]	0.01	[0.00;0.06]	0.028
Firmicutes	0.11	[0.07;0.20]	0.13	[0.06;0.15]	0.10	[0.09;0.22]	0.602
Fusobacteria	0.00	[0.00;0.02]	0.00	[0.00;0.02]	0.00	[0.00;0.01]	1.000
Verrucomicrobia	0.00	[0.00;0.01]	0.00	[0.00;0.00]	0.00	[0.00;0.01]	0.521
Actinobacteria	0.00	[0.00;0.01]	0.00	[0.00;0.01]	0.00	[0.00;0.00]	0.521

*Nota: Los valores se expresan como mediana [rango intercuartílico]. La comparación entre hombres y mujeres se realizó mediante la prueba de Mann-Whitney.

6.4. Índices de diversidad alfa de microbiota intratumoral por phyla

Para evaluar la diversidad microbiana a nivel de phyla según el sexo, se utilizaron distintos índices de diversidad alfa, los cuales permiten analizar la riqueza y uniformidad de las especies bacterianas presentes en la microbiota intratumoral (Figura 9).

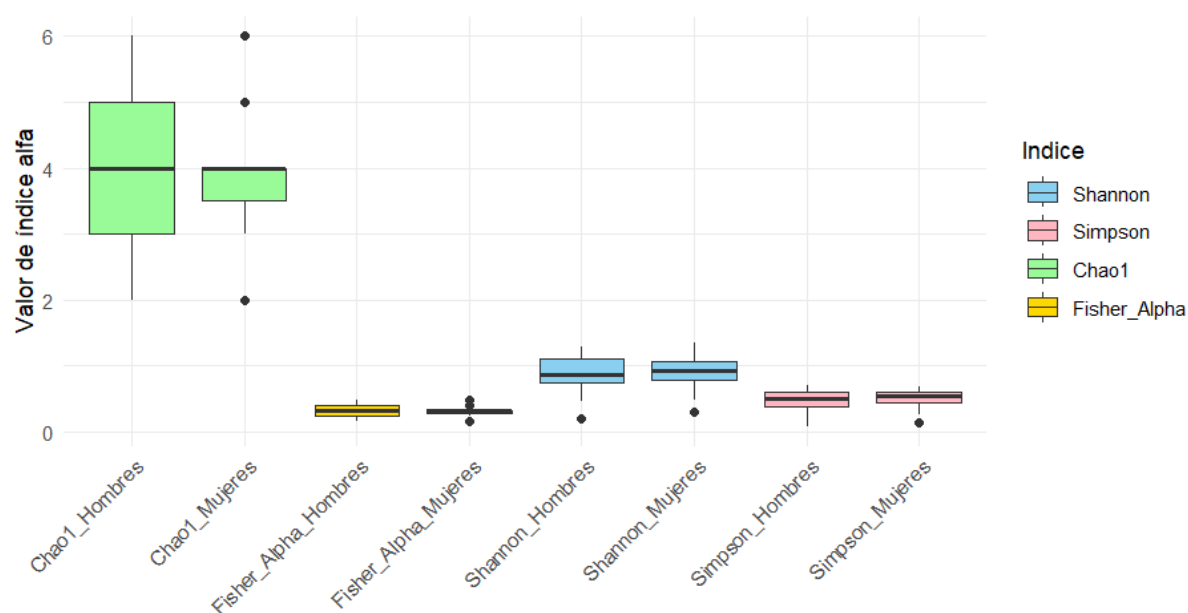


Figura 9. Caja y bigotes de los índices de diversidad alfa de phyla bacterianos por sexo.

En el índice de Shannon se obtuvo valores similares entre hombres y mujeres, con medianas cercanas y una variabilidad moderada. La diversidad combinada de riqueza y uniformidad es comparable entre sexos, lo que sugiere que las especies bacterianas están distribuidas de manera similar en ambos grupos.

En el índice de Simpson, se obtuvieron valores similares para ambos sexos, con poca variabilidad y sin diferencias claras. Esta uniformidad en la distribución de las especies es consistente entre hombres y mujeres, indicando que no hay un grupo claramente dominante en ninguno de los dos sexos.

Para el índice de Chao1 (a nivel de Phyla), los hombres presentaron valores más altos y una mayor variabilidad (rango amplio y algunos valores extremos) en comparación con las

mujeres, que tienen valores más bajos y menos dispersos. Este índice sugiere que la microbiota intratumoral en hombres podría presentar una mayor riqueza de especies esperadas en comparación con las mujeres, como se observa en la Figura 9.

En el caso del índice de Fisher Alpha, que mide la riqueza de especies en función del número total de individuos muestreados, los valores en hombres fueron ligeramente mayores que en mujeres, pero con menor variabilidad en ambos grupos. A pesar que este índice también indica mayor riqueza en hombres, las diferencias entre sexos parecen ser menos marcadas que las observadas con Chao1.

Tabla 6. Descripción de los índices de diversidad alfa de la microbiota intratumoral por sexo, a nivel de phyla.

	[ALL] N=90		Hombres N=47		Mujeres N=43		p.overall
Shannon	0.89	[0.77;1.09]	0.87	[0.74;1.10]	0.92	[0.78;1.07]	0.666
Simpson	0.51	[0.40;0.60]	0.51	[0.39;0.60]	0.54	[0.44;0.61]	0.372
Chao1	4.00	[3.00;4.00]	4.00	[3.00;5.00]	4.00	[3.50;4.00]	0.750
Fisher_Alpha	0.32	[0.23;0.32]	0.32	[0.23;0.40]	0.32	[0.27;0.32]	0.588

Luego, se comparó los índices de diversidad alfa (Shannon, Simpson, Chao1 y Fisher Alpha) según el sexo y la respuesta a la terapia (Figura 10). En general, los valores de los índices fueron similares entre hombres y mujeres dentro de cada grupo de respuesta. En todos los casos, las medianas y los rangos intercuartiles muestran una superposición considerable entre los grupos, lo que indica que la diversidad alfa de los phyla bacterianos no presenta diferencias marcadas ni en función del sexo ni del tipo de respuesta.

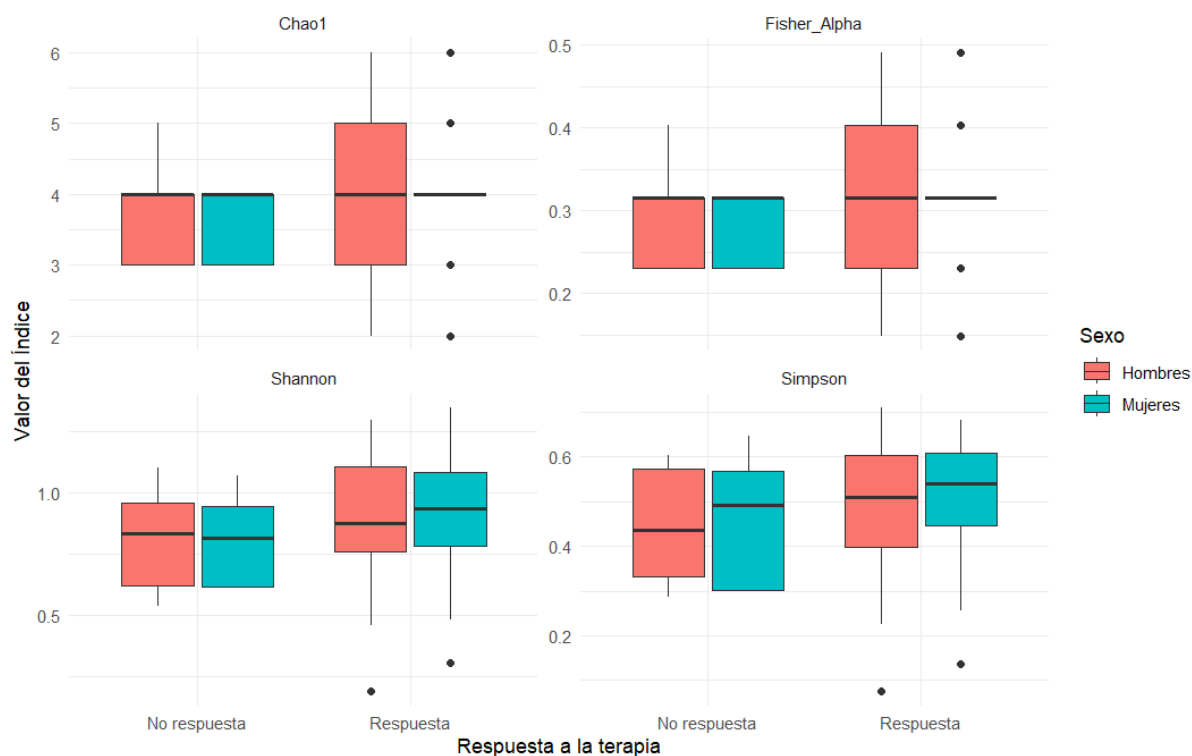


Figura 10. Caja y bigotes de los índices de diversidad alfa de phyla bacterianos por sexo y tipo de respuesta a la terapia.

Estos resultados sugieren que la diversidad alfa de los phyla bacterianos en la microbiota intratumoral no varía significativamente según el sexo o la respuesta a la terapia en esta cohorte de pacientes con CCR.

VII. DISCUSIÓN

El presente estudio evaluó la asociación entre la microbiota intratumoral, la respuesta al tratamiento según el sexo en pacientes con CCR de la cohorte TCGA-COAD-READ. Los resultados mostraron que la microbiota intratumoral en pacientes con CCR está dominada principalmente por los filos Bacteroidetes, Firmicutes y Proteobacteria, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en su abundancia global entre hombres y mujeres ni entre los grupos de respuesta terapéutica. Estos filos/phyla han sido ampliamente descritos como componentes predominantes tanto en microbiota intestinal como intratumoral, asociados a funciones metabólicas e inmunológicas relevantes en el microambiente tumoral.²⁶⁻²⁸

En nuestro estudio se observó que la abundancia relativa de Proteobacteria fue mayor en hombres no respondedores en comparación con mujeres no respondedoras; sin embargo, esta diferencia no alcanzó significancia estadística, por lo que no es posible establecer una asociación concluyente entre este filo y la respuesta al tratamiento en función del sexo. Por otro lado, Firmicutes y Bacteroidetes están implicados en funciones beneficiosas bajo condiciones fisiológicas normales, como la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y la regulación de la inflamación. No obstante, en un contexto tumoral, su abundancia puede incrementarse y sus funciones pueden verse alteradas, favoreciendo mecanismos vinculados a la progresión del CCR.^{29,44} En cohortes clínico-quirúrgicas con muestras pareadas tumor-adyacente analizadas por 16S, los filos dominantes suelen incluir Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria y Fusobacteria, con variaciones según la cohorte y el subsitio tumoral. Por ejemplo, un estudio con 90 pares tumor-adyacente (cohortes de Estados Unidos y España) mostró que estos filos constituyen las fracciones principales en mucosa adyacente.⁴⁵

En particular, se ha descrito que el aumento de *Proteobacteria* se asocia con un estado proinflamatorio vinculado a procesos carcinogénicos y con peor sobrevida en pacientes con CCR.¹⁴ Estos efectos podrían explicarse, al menos en parte, por mecanismos biológicos descritos para miembros de este phylum. Muchas Proteobacterias poseen componentes proinflamatorios, como el lipopolisacárido (LPS), capaz de activar respuestas inflamatorias en el tejido tumoral. Esta activación favorece la liberación de citocinas, el aumento de la proliferación celular y la disminución de la apoptosis. Asimismo, algunas especies de este phylum pueden inducir estrés oxidativo y daño en el ADN, contribuyendo a procesos de inestabilidad genómica.⁴⁶ En modelos murinos, se ha demostrado que la toxina BFT de *Bacteroides fragilis* enterotoxigénico (Bacteroidetes) inicia una cascada procarcinogénica dependiente de IL-17R/NF- κ B/STAT3 en el epitelio, culminando en la promoción de la tumorigénesis.⁴⁷

En este contexto, también se ha descrito que ciertas cepas de *Escherichia coli* portadoras del islote genómico pks producen colibactina, una genotoxina capaz de inducir rupturas de doble hebra en el ADN y promover inestabilidad genómica, contribuyendo así a procesos carcinogénicos. Un avance decisivo fue demostrar que cepas pks⁺ de *E. coli* (Proteobacteria) inducen un patrón mutacional específico en organoides intestinales humanos tras exposición

prolongada, y que dicha firma mutacional está presente en un subconjunto de genomas tumorales humanos, predominantemente en CCR.³¹

En línea con estos hallazgos, aunque no se identificaron asociaciones estadísticamente significativas según el sexo se observaron patrones diferenciales en la composición microbiana: una mayor abundancia de Proteobacteria en mujeres respondedoras y de Fusobacteria en hombres respondedores. Entre los géneros asociados con peor pronóstico destacó *Fusobacterium*, particularmente *Fusobacterium nucleatum*, ampliamente implicado en la progresión del CCR. Yu et al. reportaron que una mayor abundancia de este microorganismo se asocia con recurrencia post-quimioterapia y con una menor supervivencia libre de recurrencia en pacientes con CCR.⁴⁸ Asimismo, Guo et al. observaron que esta bacteria favorece el crecimiento tumoral y contribuye al daño del ADN mediante la adhesina FadA.⁴⁹

En nuestra cohorte se observó una mayor presencia de Fusobacteria en hombres respondedores; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Por ello, los resultados no permiten establecer una asociación concluyente. Aun así, la evidencia disponible continúa respaldando el papel de *Fusobacterium nucleatum* en la progresión del CCR, a través de diversos mecanismos moleculares. Entre ellos, destaca la interacción Fap2–TIGIT, que contribuye a la evasión de la respuesta inmune. La proteína Fap2 de *F. nucleatum* puede unirse a receptores inhibitorios como TIGIT, presentes en células Natural Killer (NK) y linfocitos T. Esta interacción se ha asociado con una disminución de la actividad citotóxica antitumoral y con un entorno inmunológico más favorable para la progresión tumoral. Asimismo, la adhesina FadA participa en la unión a E-cadherina y en la activación de la vía de β -catenina, favoreciendo respuestas oncogénicas e inflamatorias y promoviendo el crecimiento de células de CCR. Además, se ha reportado que los niveles de fadA son significativamente mayores en tejidos con adenomas y adenocarcinomas que en tejidos control.⁵⁰ Estos hallazgos ayudan a explicar por qué una mayor abundancia de *F. nucleatum* se ha relacionado de manera consistente con un peor pronóstico clínico en pacientes con CCR.^{31,51,52}

Considerando estos antecedentes, los resultados sugieren que la relevancia biológica de ciertos microorganismos dentro del microambiente tumoral podría estar más relacionada con sus funciones y mecanismos de acción que con cambios taxonómicos observados a nivel

phylum. La presencia de patobiontes y determinadas firmas funcionales como la producción de toxinas, la genotoxicidad o la activación de vías como TLR/NF- κ B, Wnt/ β -catenina y autofagia podría tener un impacto más importante que las variaciones taxonómicas finas observadas en esta cohorte.³⁹

De manera consistente, no se identificaron diferencias significativas en la diversidad alfa entre respondedores y no respondedores; sin embargo, el grupo sin respuesta mostró una mayor dispersión en los valores de diversidad, lo que podría reflejar una mayor heterogeneidad interindividual en la composición microbiana.

Este resultado no indica necesariamente una diferencia estructural definida entre ambos grupos, pero sí podría reflejar cambios en la dominancia relativa de determinados taxones dentro de la comunidad microbiana. En este contexto, la respuesta terapéutica podría depender no solo de la diversidad global, sino también de la organización funcional del microbioma. Diversos estudios en CCR han señalado que los estados de disbiosis se caracterizan por alteraciones en la estructura de la comunidad más que por cambios aislados en la riqueza de especies.^{14,29} Además, se ha planteado que un microbioma más equilibrado podría influir tanto en la farmacodinámica de los agentes antineoplásicos como en la capacidad del sistema inmune para reconocer y eliminar células tumorales.^{5,54}

Desde una perspectiva biológica, una mayor diversidad alfa podría reflejar un entorno intratumoral con una representación más amplia de bacterias fermentadoras capaces de favorecer la producción de metabolitos como los AGCC, especialmente butirato. Este metabolito se ha relacionado con el mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial, la regulación de procesos inflamatorios y la modulación de la respuesta inmune local. En contraste, una comunidad menos equilibrada podría favorecer la expansión de taxones asociados con inflamación y daño tisular, contribuyendo a un microambiente tumoral más disbiótico. En conjunto, estos hallazgos respaldan que la microbiota intratumoral podría influir en el pronóstico no a través de su composición, sino también por su impacto funcional e inmunomodulador.^{40,41} Estas observaciones son consistentes con estudios recientes que destacan que el sexo biológico puede influir en la composición y función del microbioma intestinal y tumoral, posiblemente mediado por el eje microbiota–hormonas sexuales. Un metanálisis multinacional basado en metagenómica fecal (stool shotgun) identificó diferencias

asociadas al sexo en adultos sanos a gran escala, utilizando cohortes balanceadas por sexo y controlando variables como edad, IMC y profundidad de secuenciación. En este análisis, las mujeres presentaron una mayor diversidad alfa (índice de Shannon) en comparación con los hombres (tamaño de efecto estandarizado SMD ≈ -0.16 ; p altamente significativa), y el sexo contribuyó de manera consistente a la diversidad beta en varias cohortes.⁵⁵

En el contexto del CCR, se ha reportado que los estrógenos contribuyen a mantener una microbiota más diversa y equilibrada, con efectos antiinflamatorios y potencialmente antitumorales, mientras que los andrógenos podrían favorecer la colonización por bacterias oportunistas y modular negativamente la inmune local. En ese sentido, una microbiota más equilibrada podría asociarse con mayor producción de AGCC, especialmente butirato, metabolito relacionado con regulación inmune e inducción de apoptosis tumoral.⁵⁶ Asimismo, diversas revisiones han señalado que el microbioma intestinal regula la biodisponibilidad hormonal, especialmente de los estrógenos, a través de enzimas bacterianas como la β -glucuronidasa, que desconjugan estos compuestos y favorecen su recirculación enterohepática. La disbiosis puede alterar este proceso, disminuyendo los niveles de estrógenos circulantes activos.⁵⁷ De manera complementaria, se ha descrito una interacción bidireccional (“crosstalk”) en la que los niveles de estrógenos también influyen sobre la composición y diversidad del microbioma, contribuyendo al mantenimiento de la homeostasis fisiológica. Cuando este equilibrio se ve afectado pueden producirse cambios relacionados con distintas enfermedades influenciadas por hormonas, entre ellas algunas neoplasias hormonodependientes y potencialmente el CCR.⁵⁸

Aunque existen antecedentes biológicos que respaldan una interacción entre hormonas y microbiota, en nuestra cohorte no se detectaron diferencias significativas entre hombres y mujeres ni en la diversidad alfa ni en la abundancia relativa de los principales phyla bacterianos. Esto podría indicar que la hormonal no siempre se manifiesta mediante cambios amplios en la composición taxonómica, sino a través de variaciones funcionales o de mecanismos específicos de interacción entre el huésped y los microorganismos. La evidencia disponible señala que las hormonas sexuales, especialmente los estrógenos, participan en procesos relevantes para la biología tumoral, modulando vías relacionadas con la proliferación celular, inflamación y respuesta inmunitaria. En el cáncer colorrectal, los estrógenos han sido vinculados con la modulación de rutas pro-tumorales como Wnt/ β -catenina y con efectos

inmunomoduladores que podrían favorecer una mejor respuesta terapéutica, especialmente en mujeres.³³ Asimismo, el entorno hormonal también puede influir indirectamente a través de la microbiota, dado que se ha descrito que los estrógenos y andrógenos modulan la composición y función del microbioma intestinal, lo que podría repercutir en la microbiota intratumoral y en su interacción con el microambiente tumoral.^{34,35}

Sin embargo, en nuestro estudio no se evidenciaron diferencias significativas en la diversidad alfa ni en la abundancia relativa de los principales phyla bacterianos entre hombres y mujeres, lo que sugiere que el efecto hormonal podría no reflejarse necesariamente en cambios taxonómicos globales, sino más bien en modificaciones funcionales o en interacciones específicas entre microbiota y huésped.

Si bien nuestro estudio no identificó asociaciones estadísticas entre la microbiota intratumoral y el sexo, la literatura especializada sugiere que las variaciones en la incidencia y el pronóstico del CCR entre hombres y mujeres podrían explicarse, en gran medida, por el dimorfismo sexual en los sistemas inmune y endocrino.³³ Diversos trabajos sugieren que los estrógenos podrían desempeñar un papel protector frente al CCR, favoreciendo una microbiota más diversa y contribuyendo a disminuir los procesos inflamatorios.^{35,17} Además se ha observado que las mujeres pueden presentar características inmunológicas distintas, entre ellas una mayor infiltración de linfocitos T CD8+ y una presentación antigénica más eficiente, factores que podrían relacionarse con una evolución clínica más favorable durante las etapas iniciales de la enfermedad.³²

De manera integral, estos resultados sugieren que la respuesta al tratamiento en CCR podría estar más vinculada a las funciones que desempeña la microbiota y a las características biológicas del huésped que a cambios en su composición taxonómica por sí sola.

Si bien todavía queda mucho por comprender sobre la participación del microbioma en cáncer, los estudios disponibles plantean su modulación, mediante probióticos, prebióticos u otras estrategias específicas podría complementar los enfoques de medicina personalizada. Desde el punto de vista de vista clínico, los resultados del presente estudio indican que la caracterización de la diversidad y composición microbiana podría aportar información útil para mejorar la evaluación de los pacientes y apoyar una selección terapéutica más ajustada a sus características. Asimismo, estos resultados aportan evidencia que ayuda a comprender

mejor la interacción dinámica entre el tumor, los microorganismos presentes en él y el huésped.

De igual manera, la microbiota intratumoral continúa consolidándose como una posible fuente de biomarcadores clínicos y como una línea prometedora para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. En este escenario, incorporar variables propias del huésped, como el sexo, puede ser clave para entender mejor la heterogeneidad del microambiente tumoral y su posible influencia sobre la respuesta terapéutica.

VIII. Limitaciones del estudio y perspectivas futuras

Los resultados de este estudio deben interpretarse considerando algunas limitaciones metodológicas. En primer lugar, el tamaño de muestra fue reducido y el diseño retrospectivo, por lo que los análisis realizados permiten identificar asociaciones observacionales, pero no establecer relaciones causales. Además, es posible que algunas asociaciones no hayan sido detectadas debido al limitado poder estadístico de la cohorte. Esta situación fue particularmente evidente en el grupo de pacientes no respondedores, cuyo menor número de casos generó un desbalance entre subgrupos y pudo afectar el desempeño de las pruebas estadísticas aplicadas, especialmente las no paramétricas.

Otra limitación importante fue la imposibilidad de controlar factores que podrían influir en la composición de la microbiota, como los hábitos dietéticos, el antecedente de uso de antibióticos, la presencia de comorbilidades u otras características clínicas no disponibles ni registradas en las bases de datos utilizadas. Del mismo modo, el uso de repositorios públicos como TCGA y TCMA incorpora cierta heterogeneidad asociada a diferencias en los procedimientos de recolección, procesamiento y registro de la información.

Cabe señalar además que los datos de microbiota analizados corresponden a abundancias relativas, por lo que presentan las restricciones propias de los datos composicionales. En este estudio se utilizaron las abundancias previamente procesadas por TCMA sin aplicar transformaciones log-ratio adicionales. Aunque esta aproximación es frecuente en estudios exploratorios basados en datos públicos, futuras investigaciones podrían incorporar metodologías específicas para este tipo de datos con el fin de fortalecer la robustez de los resultados obtenidos.

Aún con estas limitaciones, se observaron algunas tendencias de interés biológico. Entre ellas destacó una mayor abundancia relativa de Firmicutes en mujeres respondedoras y de Proteobacteria y Fusobacteria en hombres, sin embargo estos patrones deben interpretarse con cautela, ya que podrían estar influenciados por la variabilidad propia de la muestra y requieren ser corroborados en cohortes más amplias y con diseños prospectivos.

Entre las principales fortalezas de este trabajo fue el uso de muestras derivadas del proyecto TCGA, lo que permitió evaluar tejido recolectado antes de la administración de tratamientos sistémicos. Esto facilitó el estudio de la microbiota intratumoral en un contexto basal, minimizando el efecto de intervenciones terapéuticas previas sobre la composición microbiana. Asimismo, la integración de información genómica y metagenómica pública, junto con herramientas bioinformáticas especializadas, permitió caracterizar la microbiota intratumoral según sexo y respuesta terapéutica.

Para profundizar en estos hallazgos, será importante desarrollar estudios prospectivos y longitudinales que permitan seguir los cambios de la microbiota a lo largo del tratamiento y evaluar su relación con variables clínicas relevantes. Además, la incorporación de enfoques multiómicos, como metagenómica funcional, metatranscriptómica y metabolómica, podría aportar información valiosa sobre mecanismos biológicos que vinculan la microbiota con la respuesta terapéutica. Este tipo de aproximaciones ayudaría a comprender mejor las interacciones entre microorganismos, metabolismo e inmunidad, además de identificar posibles biomarcadores con utilidad diagnóstica o predictiva en el cáncer colorrectal.

IX. CONCLUSIONES

En la cohorte analizada la microbiota intratumoral estuvo compuesta principalmente por los filos Bacteroidetes, Firmicutes y Proteobacteria, los cuales representaron los grupos bacterianos predominantes dentro del perfil metagenómico tumoral evaluado. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la abundancia relativa de los principales filos bacterianos ni en los índices de diversidad alfa al comparar pacientes respondedores y no respondedores. Por lo tanto, los resultados obtenidos no evidencian una asociación concluyente de la microbiota intratumoral y la respuesta terapéutica en esta cohorte.

Tampoco se observaron diferencias significativas en la composición de la microbiota intratumoral entre hombres y mujeres. Aunque se identificaron algunos patrones descriptivos según sexo y respuesta al tratamiento, estas no fueron suficientes para establecer conclusiones definitivas.

Adicionalmente, los pacientes no respondedores mostraron una mayor dispersión en los valores de diversidad microbiana, lo que podría reflejar una mayor heterogeneidad en la organización del microambiente tumoral. Este hallazgo sugiere que la respuesta terapéutica podría estar relacionada no solo con la composición taxonómica, sino también con aspectos funcionales y estructurales de la microbiota.

En conjunto, los hallazgos de estudio no aportan evidencia estadística suficiente para respaldar una asociación directa entre la composición taxonómica global de la microbiota intratumoral, el sexo y la respuesta al tratamiento. No obstante, las tendencias observadas justifican la realización de investigaciones futuras con muestras más amplias y enfoques funcionales que permitan esclarecer el posible papel de la microbiota intratumoral en la modulación de la respuesta terapéutica.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Cancer incidence and mortality statistics worldwide and by region. 2022. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
2. Organización Panamericana de la Salud. Visión sobre el tamizaje de cáncer colorrectal: tamizaje de cáncer colorrectal en las Américas: situación y retos. Washington, D.C.: OPS; 2018. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/vision-sobre-tamizaje-cancer-colorrectal-tamizaje-cancer-colorrectal-americas-situacion>
3. IARC-WHO. Global Cancer Observatory. Peru [Internet]. 2022. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/604-peru-fact-sheet.pdf>
4. World Health Organization. Cáncer colorrectal. 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>

5. American Cancer Society. Colorectal cancer risk factors. 2024. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: rectal cancer. Version 4.2024. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2024. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
7. National Cancer Institute. Tratamiento del cáncer de colon (PDQ®). 2022. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/colorrectal/pro/tratamiento-colorrectal-pdq>
8. National Cancer Institute. Tratamiento del cáncer de recto (PDQ®). 2023. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/colorrectal/pro/tratamiento-rectal-pdq>
9. National Cancer Institute. Diccionario de cáncer del NCI: terapia de primera línea. 2024. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/terapia-de-primera-linea>
10. National Cancer Institute. Diccionario de cáncer del NCI: terapia de segunda línea. 2025. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/terapia-de-segunda-linea>
11. Özdemir BC, Csajka C, Dotto GP, Wagner AD. Sex differences in efficacy and toxicity of systemic treatments: an undervalued issue in the era of precision oncology. *J Clin Oncol*. 2018;36(26):2680-2683. doi: 10.1200/JCO.2018.78.3290
12. Losurdo P, Mastronardi M, Nicolò de Manzini, Bortul M. Survival and long-term surgical outcomes after colorectal surgery: are there any gender-related differences? Updates in Surgery [Internet]. 2022 Jul 9;74(4):1337–43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9338158/>
13. Jiang M, Yang Z, Dai J, Wu T, Jiao Z, Yu Y, et al. Intratumor microbiome: selective colonization in the tumor microenvironment and a vital regulator of tumor biology. *MedComm*. 2023;4(5):e1234.
14. Long J, Wang J, Xiao C, You F, Jiang Y, Li X. Intratumoral microbiota in colorectal cancer: focus on specific distribution and potential mechanisms. *Cell Commun Signal*. 2024;22(1):456. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11426098/>

15. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol Mex.* 2013;78(4):240-248. doi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090613001468?via%3Dihub>
16. Wernroth ML, Peura S, Hedman AM, Hetty S, Vicenzi S, Kennedy B, et al. Development of gut microbiota during the first 2 years of life. *Sci Rep.* 2022;12(1):8934. doi: 10.1038/s41598-022-13009-3
17. Dominianni C, Sinha R, Goedert JJ, Pei Z, Yang L, Hayes RB, et al. Sex, body mass index, and dietary fiber intake influence the human gut microbiome. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124599. doi: 10.1371/journal.pone.0124599
18. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med.* 2023;19(2):327-340. doi: 10.1007/s11739-023-03374-w
19. Gao Z, Guo B, Gao R, Zhu Q, Qin H. Microbiota disbiosis is associated with colorectal cancer. *Front Microbiol.* 2015;6:20. doi: 10.3389/fmicb.2015.00020
20. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol.* 2021;14(10):101174. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101174
21. Olovo CV, Huang X, Zheng X, Xu M. Faecal microbial biomarkers in early diagnosis of colorectal cancer. *J Cell Mol Med.* 2021;25(23):10783-10797. doi: 10.1111/jcmm.17010
22. Liu G, Tang J, Zhou J, Dong M. Short-chain fatty acids play a positive role in colorectal cancer. *Discov Oncol.* 2024;15(1):425. doi: 10.1007/s12672-024-01313-5
23. Galeano Niño JL, Wu H, LaCourse KD, Kempchinsky AG, Baryames A, Barber B, et al. Effect of the intratumoral microbiota on spatial and cellular heterogeneity in cancer. *Nature.* 2022;611(7937):810-817. doi: 10.1038/s41586-022-05435-0
24. Reberšek M. Gut microbiome and its role in colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2021;21(1):1311. doi: 10.1186/s12885-021-09054-2
25. Li Y, Cao H, Fei B, Gao Q, Yi W, Han W, et al. Gut microbiota signatures in tumor, para-cancerous, normal mucosa, and feces in colorectal cancer patients. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:916961. doi: 10.3389/fcell.2022.916961
26. Li J, Zhu Y, Yang L, Wang Z. Effect of gut microbiota in the colorectal cancer and potential target therapy. *Discov Oncol.* 2022;13(1):52. doi: 10.1007/s12672-022-00512-2

27. Huo R, Wang Y, Hou S, Wang W, Zhang CZ, Wan X. Gut mucosal microbiota profiles linked to colorectal cancer recurrence. *World J Gastroenterol.* 2022;28(18):1946-1964. doi: 10.3748/wjg.v28.i18.1946
28. Liu NN, Jiao N, Tan JC, Wang Z, Wu D, Wang AJ, et al. Multi-kingdom microbiota analyses identify bacterial-fungal interactions and biomarkers of colorectal cancer across cohorts. *Nat Microbiol.* 2022;7(2):238-250. doi: 10.1038/s41564-021-01030-7
29. Xu Y, Zhao J, Ma Y, Liu J, Cui Y, Yuan Y, et al. The microbiome types of colorectal tissue are potentially associated with the prognosis of patients with colorectal cancer. *Front Microbiol.* 2023;14:1100873. doi: 10.3389/fmicb.2023.1100873
30. Ishikawa H, Aoki R, Mutoh M, Ishiguro S, Tanaka T, Miyoshi N, et al. Contribution of colibactin-producing *Escherichia coli* to colonic carcinogenesis. *eGastroenterology.* 2025;3(2):e100177. <https://egastroenterology.bmj.com/content/3/2/e100177>
31. Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, Clevers H. Gut microbiota in colorectal cancer: associations, mechanisms, and clinical approaches. *Annu Rev Cancer Biol.* 2022;6(1):65-84. doi: 10.1146/annurev-cancerbio-070120-095211
32. Ma B, Li Y, Meng Q. The predictive and prognostic value of sex in localized colorectal cancer: a SEER-based analysis. *Transl Cancer Res.* 2021;10(5):2108-2119. doi: 10.21037/tcr-20-3421
33. Baraibar I, Ros J, Saoudi N, Salvà F, Garcia AR, Castells MR, et al. Sex and gender perspectives in colorectal cancer. *ESMO Open.* 2023;8(2):101204. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101204
34. Kim Y, Unno T, Kim BY, Park MS. Sex differences in gut microbiota. *World J Mens Health.* 2020;38(1):48-58. doi: 10.5534/wjmh.190109
35. Song CH, Kim NY, Nam RH, Choi SI, Lee HN, Surh YJ. 17 β -Estradiol supplementation changes gut microbiota diversity in intact and colorectal cancer-induced ICR male mice. *Sci Rep.* 2020;10(1):12283. doi: 10.1038/s41598-020-69112-w
36. Soto R. Diferencias metabólicas del cáncer colorrectal y pólipos colorrectales por género reveladas mediante análisis bioinformático [tesis]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2021. Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/9715>

37. Clark AJ, Lillard JW. A comprehensive review of bioinformatics tools for genomic biomarker discovery driving precision oncology. *Genes (Basel)*. 2024;15(8):1036. doi: 10.3390/genes15081036
38. Lim DM, Lee H, Eom K, Kim YH, Kim S. Bioinformatic analysis of the obesity paradox and possible associated factors in colorectal cancer using TCGA cohorts. *J Cancer*. 2023;14(3):322-335. doi: 10.7150/jca.78945
39. Dohlman AB, Mendoza D, Ding S, Gao M, Dressman HK, Iliev ID, et al. The cancer microbiome atlas: a pan-cancer comparative analysis to distinguish tissue-resident microbiota from contaminants. *Cell Host Microbe*. 2021;29(2):281-298.e5. doi: 10.1016/j.chom.2020.12.001
40. Sun X, Sun P, Sui Y, Tan C, Chen Y. Prognostic model based on six feature genes of intestinal flora subtypes predicts survival in colon cancer. *All Life*. 2022;15(1):1037-1051. doi: 10.1080/26895293.2022.2126898
41. Wang J, Wang Y, Li Z, Gao X, Huang D. Global analysis of microbiota signatures in four major types of gastrointestinal cancer. *Front Oncol*. 2021;11:685641. doi: 10.3389/fonc.2021.685641
42. Wang X, Steensma JT, Bailey MH, Feng Q, Padda H, Johnson KJ. Characteristics of The Cancer Genome Atlas cases relative to U.S. general population cancer cases. *Br J Cancer*. 2018;119(7):885-892. doi: 10.1038/s41416-018-0181-3
43. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012;487(7407):330-337. doi: 10.1038/nature11252
44. Arjona Hernández S. Microbiota y cáncer. *Revista NPunto*. 2024;7(71):4-30.
45. Allali I, Delgado S, Marron PI, Astudillo A, Yeh JJ, Ghazal H, et al. Gut microbiome compositional and functional differences between tumor and non-tumor adjacent tissues from cohorts from the US and Spain. *Gut Microbes*. 2015;6(3):161-172. doi: 10.1080/19490976.2015.1039220
46. Cui Y. Assessment of the relationship between gut microbiota, inflammatory markers, and colorectal cancer. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025;15:1477278
47. Chung L, Thiele Orberg E, Geis AL, Chan JL, Fu K, DeStefano Shields CE, et al. *Bacteroides fragilis* toxin coordinates a pro-carcinogenic inflammatory cascade via targeting of

- colonic epithelial cells. *Cell Host Microbe*. 2018;23(2):203-214.e5. doi: 10.1016/j.chom.2018.01.007
48. Yu T, Guo F, Yu Y, Sun T, Ma D, Han J, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy. *Cell*. 2017;170(3):548-563.e16. doi: 10.1016/j.cell.2017.07.008
 49. Guo P, Tian Z, Kong X, Yang L, Shan X, Dong B, et al. FadA promotes DNA damage and progression of *Fusobacterium nucleatum*-induced colorectal cancer through up-regulation of chk2. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020;39(1):205. doi: 10.1186/s13046-020-01700-2
 50. Mima K, Sukawa Y, Nishihara R, Qian ZR, Yamauchi M, Inamura K, et al. *Fusobacterium nucleatum* and T cells in colorectal carcinoma. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):653-661. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1522
 51. Cheng Y, Ling Z, Li L. The intestinal microbiota and colorectal cancer. *Front Immunol*. 2020;11:615056. doi: 10.3389/fimmu.2020.615056
 52. Loke YL, Chew MT, Ngeow YF, Lim WWD, Peh SC. Colon carcinogenesis: the interplay between diet and gut microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:603086. doi: 10.3389/fcimb.2020.603086
 53. Purcell RV, Visnovska M, Biggs PJ, Schmeier S, Frizelle FA. Distinct gut microbiome patterns associate with consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Sci Rep*. 2017;7(1):11578. doi: 10.1038/s41598-017-11237-6
 54. Ni J, Shen TCD, Chen EZ, Bittinger K, Bailey A, Roggiani M, et al. A role for bacterial urease in gut dysbiosis and Crohn's disease. *Sci Transl Med*. 2017;9(416):eaah4114. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4114
 55. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017;103:45-53. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025
 56. Hu S, Ding Q, Zhang W, Kang M, Ma J, Zhao L. Gut microbial beta-glucuronidase: a vital regulator in female estrogen metabolism. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2240023. doi: 10.1080/19490976.2023.2240023

XI. ANEXOS

11.1. Anexo de base de datos

[Anexos de base de datos](#)