

Microbiomas y salud humana: nuevas fronteras en la medicina personalizada

Microbiomes and Human Health: New Frontiers in Personalized Medicine

Olga Lucia Ostos Ortiz PhD¹, Tomás Quiceno Ostos²

Recibido: 15 de septiembre de 2024

Aceptado: 11 de noviembre de 2024

Resumen

El microbioma humano desempeña un papel clave en la salud y la enfermedad, y su estudio ha permitido avances significativos en la medicina de precisión. Un microbioma saludable se caracteriza por una alta diversidad de microorganismos beneficiosos, mientras que las alteraciones en su composición pueden estar asociadas con diversas patologías, incluyendo el cáncer y enfermedades inflamatorias.

La investigación en este campo ha revelado que la microbiota no solo puede servir como biomarcador para el diagnóstico temprano de enfermedades, sino que también influye en la respuesta a los tratamientos, particularmente en terapias contra el cáncer. Tecnologías avanzadas, como la secuenciación de nueva generación, han facilitado la identificación de comunidades microbianas específicas y su relación con distintos órganos y condiciones de salud.

Uno de los principales desafíos es comprender la variabilidad del microbioma entre individuos y su impacto en la inflamación, el metabolismo y la respuesta inmunitaria. En este sentido, la medicina personalizada ha emergido como una estrategia innovadora, integrando información genética y microbioma para desarrollar terapias más efectivas y adaptadas a cada paciente.

1. Universidad Nacional Abierta y a Distancia.
Correo electrónico: olgaostosortiz@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6477-9872>

2. Escuela Colombiana de Ingeniería.
Correo electrónico: tomasostos22@gmail.com

El vínculo entre la microbiota y la oncología es particularmente relevante, ya que ciertos microorganismos pueden modular la progresión del cáncer y la eficacia de los tratamientos. La posibilidad de utilizar la microbiota como herramienta terapéutica abre nuevas perspectivas en la ciencia médica, posicionándola como un componente esencial en la evolución de la medicina de precisión.

Palabras clave: Microbioma, medicina de precisión, terapia personalizada, cáncer, biomarcadores.

Abstract

The human microbiome plays a key role in health and disease, and its study has enabled significant advances in precision medicine. A healthy microbiome is characterized by a high diversity of beneficial microorganisms, whereas alterations in its composition may be associated with various pathologies, including cancer and inflammatory diseases.

Research in this field has revealed that the microbiota can not only serve as a biomarker for early diagnosis of diseases, but also influence the response to treatments, particularly cancer therapies. Advanced technologies, such as next-generation sequencing, have facilitated the identification of specific microbial communities and their relationship with different organs and health conditions .

One of the main challenges is to understand the variability of the microbiome between individuals and its impact on inflammation, metabolism and immune response. In this sense, personalized medicine has emerged as an innovative strategy, integrating genetic information and the microbiome to develop more effective therapies tailored to each patient.

The link between the microbiota and oncology is particularly relevant, as certain microorganisms can modulate cancer progression and the efficacy of treatments. The possibility of using the microbiota as a therapeutic tool opens up new perspectives in medical science, positioning it as an essential component in the evolution of precision medicine.

Keywords: Microbiome, precision medicine, personalized therapy, cancer, biomarkers.

Introducción

La revolución genómica promete transformar el tratamiento de los pacientes mediante la personalización de las terapias, la reducción de efectos adversos y la optimización de los costos en la atención médica. Los primeros avances en este campo han estado principalmente enfocados en mejorar los enfoques preventivos y terapéuticos para el cáncer, gracias a la secuenciación del genoma humano (1-20).

El desarrollo de la secuenciación de próxima generación ha permitido caracterizar el microbioma—conjunto de microorganismos que residen en y sobre el cuerpo humano—y sus elementos genéticos, integrándolo en la formulación de nuevas estrategias preventivas y terapéuticas. En esta revisión, destacamos la importancia del microbioma en diversas dimensiones de la enfermedad humana, incluyendo su patogénesis, fenotipo, pronóstico y respuesta al tratamiento, además de su papel como biomarcador diagnóstico y terapéutico (20).

El microbioma ha emergido como un componente esencial en la medicina de precisión, ya que no solo influye en la variabilidad interindividual de las enfermedades, sino que también constituye un factor potencialmente

modificable a través de intervenciones terapéuticas (1-57). La revolución en la secuenciación ha impulsado el desarrollo de diagnósticos microbianos de alta precisión y ha fortalecido la conciencia sobre el papel del microbioma en la salud humana (57-76), lo que antes requería los recursos de centros genómicos especializados, como la secuenciación de un genoma bacteriano completo, ahora puede realizarse en un laboratorio pequeño por unos cientos de dólares por muestra. La continua reducción de costos y el desarrollo de software y algoritmos avanzados han facilitado el ensamblaje de genomas, ya sea a partir de bases de datos de referencia o mediante enfoques de novo (76-81).

El cambio revolucionario en nuestra comprensión del microbioma se ha dado con la llegada de la secuenciación de próxima generación, que permite una caracterización en profundidad de la microbiota intestinal a través de enfoques multiómicos, sin la necesidad de cultivar microbios individuales, lo que en algunos casos representa un desafío significativo. Uno de los métodos más utilizados para caracterizar comunidades microbianas es el análisis del gen de ARN ribosómico 16S, altamente conservado en bacterias, el cual se ha convertido en una herramienta clave para el diagnóstico de precisión y el desarrollo de tratamientos personalizados (43).

El microbioma intestinal está emergiendo como un biomarcador crucial para la identificación del fenotipo de la enfermedad, su pronóstico y la respuesta al tratamiento. Existen numerosas evidencias que asocian alteraciones en la estructura de la comunidad microbiana con distintos estados patológicos. La enfermedad inflamatoria intestinal es una de las condiciones mejor estudiadas en relación con la disbiosis, donde el microbioma desempeña un papel fundamental en la expresión de la enfermedad y en la respuesta a las terapias. Su heterogeneidad implica que ciertos perfiles microbianos pueden actuar como determinantes clave en la selección del tratamiento más eficaz (66, 67).

Al igual que cualquier ecosistema, la ecología del microbioma implica una compleja interacción entre diferentes especies, regulada en gran medida por su entorno químico. No es sorprendente que los microorganismos hayan desarrollado mecanismos de defensa, como la producción de compuestos antimicrobianos. De hecho, el descubrimiento de los antibióticos surgió inicialmente a partir del estudio de cultivos microbianos, y desde entonces, la exploración de la microbiota del suelo ha revelado una diversidad aún mayor de antibióticos con potencial terapéutico (56, 58, 66).

Además de su función como biomarcadores y su impacto en la respuesta a los tratamientos, un aspecto particularmente interesante del microbioma es su plasticidad y la posibilidad de modularlo mediante intervenciones terapéuticas. Tradicionalmente, la manipulación de poblaciones microbianas se ha basado en el uso de antibióticos, fundamentales para tratar infecciones sistémicas causadas por patógenos invasores. Sin embargo, las estrategias modernas buscan un enfoque más preciso y sostenible en la modulación del microbioma para mejorar la salud humana (34).

Esta revisión subraya la importancia de incorporar el microbioma como un elemento clave en la medicina de precisión, con el objetivo de mejorar el diagnóstico, reducir el riesgo de enfermedades y optimizar su detección y tratamiento en etapas tempranas. Las firmas microbianas pueden convertirse en herramientas diagnósticas precisas, no invasivas, accesibles y económicas para evaluar enfermedades, su fenotipo, gravedad y pronóstico. Además, el papel del microbioma en el metabolismo de diversos compuestos químicos lo posiciona como un factor determinante en la eficacia de numerosas terapias médicas (35,57).

El microbioma de las personas sanas es muy diverso, con un alto número de microbios beneficiosos que pueden

resistir los cambios, que se producen durante cada período de estrés fisiológico, si bien la microbiota asociada a las enfermedades es menos diversa; el número de bacterias beneficiosas es menor y conduce a la enfermedad en presencia de inflamación. Sin embargo, el principal problema al que se enfrentan los investigadores es comprender las características potenciales de la diversidad del microbioma entre los individuos. Los métodos tradicionales, como el cultivo, han proporcionado muy poca información en este sentido, pero hoy en día, los enfoques como la NGS han sido capaces de introducir una comprensión aceptable de esta población y sus combinaciones, e identificado las arqueas, bacterias y virus en el cuerpo. La alteración de la ecología microbiana puede estar asociada a muchas enfermedades, como la diabetes, la enfermedad inflamatoria intestinal, etc.; El microbioma humano puede utilizarse como biomarcador de diagnóstico primario, y los investigadores actuales se centran en su papel terapéutico (17,50).

La microbiota de cada órgano del cuerpo humano es única, y sus efectos sobre la inflamación y el cáncer también son distintos en cada órgano, así como la comprensión de los cambios en el microbioma interpersonal y la frecuencia de la población microbiana en diferentes posiciones en los órga-

nos, lo que lleva a información potencialmente relacionada con el desarrollo de enfermedades como el cáncer. Estas diferencias pueden ser responsables de la aparición de cáncer en un órgano en particular, por ejemplo, la susceptibilidad al cáncer colorrectal se debe a la presencia de una mayor densidad microbiana, en comparación con el intestino delgado (18).

El microbioma es responsable de varios resultados clínicos, y la respuesta a los medicamentos de los individuos puede deberse a estas diferencias; No todos los pacientes muestran la misma respuesta a las terapias contra el cáncer. Por lo tanto, dada la consideración de la información genética de cada persona, y la mejora de las respuestas a los fármacos, las terapias personalizadas pueden desempeñar un papel destacado en el programa de atención sanitaria, especialmente en relación con el cáncer. Los estudios han demostrado que el microbioma intestinal también puede ser eficaz en el tratamiento del cáncer a través de la regulación de las respuestas inflamatorias del huésped; Las técnicas de microarrays pueden ser útiles en este sentido, ya que pueden evaluar simultáneamente más de cientos de genes relacionados con el cáncer (52).

La terapéutica personalizada moderna se integra con cada estructura genética individual y con la historia de la

enfermedad antes de que comience la enfermedad, y esto es diferente a la terapéutica personalizada tradicional. Cada tumor es un conjunto específico de patrones genéticos, por lo que comprender las alteraciones genéticas y los perfiles de expresión génica en las células cancerosas puede conducir a terapias efectivas. Los Institutos Nacionales de Salud (NIH) han proporcionado mucha información sobre la importancia de la genómica del cáncer en el tratamiento personalizado, y no solo la genómica, sino también la proteómica juegan un papel importante en el tratamiento personalizado (69).

La inflamación, el metabolismo y la genotoxicidad son mecanismos clave en los que la microbiota puede modular la carcinogénesis y, por lo tanto, puede utilizarse para desarrollar terapias contra el cáncer. Hoy en día, los nuevos enfoques terapéuticos, llamados medicina personalizada, han abierto una nueva ventana en la ciencia médica, y el vínculo entre el microbioma y la medicina personalizada parece ser uno de los aspectos más interesantes de la investigación futura y se considera una perspectiva importante en el tratamiento de enfermedades como el cáncer (14,39).

El papel de los metabolitos del microbioma en el desarrollo de enfermedades

La relación entre el microbioma, los factores ambientales y el cáncer es compleja, alteraciones en el metabolismo celular y la inflamación son características del cáncer. Aunque la respuesta del microbioma del huésped al cáncer no se considera esencial, la presencia de compuestos microbianos en ciertos tipos de cáncer, como el colorrectal, puede tener una importancia indirecta. Estudios *in vitro* han descrito una señalización entre los péptidos de quorum sensing (QSP) bacterianos y las células cancerosas. Los QSP derivados de bacilos se sintetizan bajo estrés bacteriano y pueden inducir la invasión de células tumorales en un proceso similar a la transición epitelio-mesenquimal (EMT-Like), implicado en la metástasis del cáncer colorrectal. Además, los QSP están involucrados en comportamientos metastásicos y de angiogénesis en estas condiciones. En otros tipos de cáncer, la actividad microbiana puede reducir la eficacia de la quimioterapia o influir en el desarrollo tumoral. El estilo de vida y la dieta también desempeñan un papel crucial en la configuración del microbioma. La producción de diversos metabolitos por parte de la microbiota intestinal puede promover o

proteger contra el cáncer; sin embargo, los factores determinantes aún no se comprenden completamente, Figura 1.

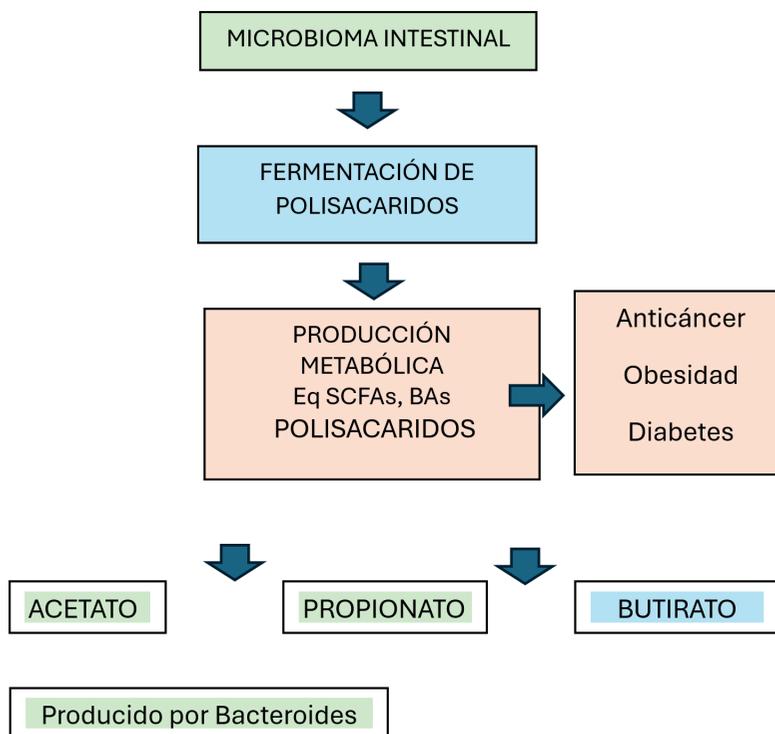


Figura 1. El papel de los metabolitos en el desarrollo o protección de las enfermedades

Los metabolitos derivados de microorganismos pueden contribuir al desarrollo del cáncer

La dieta es una fuente significativa de estos metabolitos; por ejemplo, las dietas occidentales modernas, caracterizadas por un alto contenido de grasas y proteínas, se asocian con un mayor riesgo de cáncer (5). Los ácidos biliares (BA) actúan como moléculas de señalización en la homeostasis metabólica (1). Enzimas específicas transforman los BA en ácidos biliares secundarios (SBA), que pueden actuar como carcinógenos. Estudios *in vitro* han demos-

trado que una exposición de una hora a compuestos de SBA, como el ácido desoxicólico (DCA) y el ácido litocólico (LCA), provoca daños extensos en el ADN de manera dependiente de la dosis. Investigaciones han revelado que la población afroamericana presenta una mayor incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal (CCR) en comparación con la población nativa americana. Al analizar el microbioma de ambos grupos, se encontró que los afroamericanos tienen una mayor abundancia de especies de *Bacteroides*, mientras que los nativos americanos presentan más especies de *Prevotella*. Además,

los genes codificadores de SBA y los niveles fecales de SBA eran más elevados en el primer grupo, mientras que los ácidos grasos de cadena corta eran más abundantes en los nativos americanos (44).

A pesar de compartir la misma herencia genética, pueden existir diferencias fenotípicas y en el desarrollo de enfermedades específicas, atribuibles principalmente a variaciones en la dieta y en la composición del microbioma intestinal (2-3). El consumo de alimentos ricos en fibra promueve la fermentación sacarolítica por diversas especies microbianas, lo que resulta en la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como acetato, propionato y butirato. Por ejemplo, las bacterias del filo Bacteroidetes producen niveles elevados de acetato y propionato, mientras que las del filo Firmicutes generan cantidades significativas de butirato. El butirato, en particular, ha demostrado poseer propiedades anticancerígenas; estudios indican que puede inducir la detención de la fase S en células de adenocarcinoma colorrectal, inhibiendo su crecimiento mediante la apoptosis y la regulación de proteínas como p21 y ciclina B1. Los efectos del butirato varían según el tipo celular: en células normales, sirve como fuente de energía y promueve la proliferación, mientras que en líneas celulares can-

cerosas, inhibe la proliferación y desencadena la apoptosis (8).

La inflamación crónica y los mediadores inflamatorios, como las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, citoquinas y quimiocinas, pueden contribuir al crecimiento tumoral y la metástasis. Microorganismos como *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) se encuentran en el microambiente tumoral y activan la señalización de NF- κ B, especialmente en tumores colorrectales donde este patógeno es prevalente. NF- κ B regula respuestas inflamatorias y activa genes que promueven la supervivencia de células cancerosas y la inflamación en el microambiente tumoral (21,59). La adhesina FadA de *F. nucleatum* se une a E-cadherina en células epiteliales, incrementando la señalización de β -catenina y WNT, lo que promueve la proliferación celular. Además, la proteína Fap2 de *F. nucleatum* interactúa con el receptor inhibitor TIGIT en células NK, reduciendo su actividad citotóxica y permitiendo que las células tumorales evadan la respuesta inmunitaria. Los microorganismos también afectan al sistema inmunitario adaptativo; por ejemplo, ciertas bacterias pueden inducir la producción de citoquinas proinflamatorias por células T CD4+, como la interleucina-23 (IL-23), que promueve la progresión tumoral al estimular respuestas de IL-17 (30).

Bacteroides fragilis enterotoxigénico (ETBF) es una bacteria que puede inducir inflamación en humanos, provocando colitis y fomentando la formación de tumores colónicos en modelos murinos con neoplasias intestinales. Esta bacteria activa la señalización de STAT3 a través de respuestas Th17, lo que conduce a la producción de citoquinas como IL-17 e IL-22, relacionadas con el cáncer colorrectal(36,60).

Por otro lado, la inflamación está asociada a diversas neoplasias malignas y constituye un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer. Por ejemplo, la obesidad puede favorecer la proliferación de especies bacterianas capaces de producir metabolitos procarcinogénicos, como los ácidos biliares secundarios (SBA) (4-19,38). La disbiosis en individuos obesos altera el epitelio intestinal, incrementando su permeabilidad y permitiendo que productos microbianos activen células inmunitarias en la lámina propia. Estos mediadores pueden llegar al hígado a través de la circulación portal, estimulando la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF e IL-6 (37,45).

La interacción entre el microbioma y el huésped desempeña un papel crucial en diversas enfermedades, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la diabetes, la cirrosis y el cáncer colorrectal

Estudios recientes han investigado cómo las bacterias intestinales influyen en la eficacia de los tratamientos oncológicos, especialmente en la inmunoterapia. Los resultados sugieren que las interacciones mediadas por el sistema inmunitario entre las bacterias y los fármacos son esenciales para la efectividad terapéutica. Sin embargo, aún se dispone de información limitada sobre cómo las distintas composiciones del microbioma humano afectan los resultados del tratamiento en pacientes con cáncer (22).

Investigaciones han demostrado que la composición del microbioma intestinal puede determinar la respuesta de los pacientes a la inmunoterapia. Por ejemplo, ciertos perfiles bacterianos se asocian con una mayor probabilidad de respuesta positiva a los inhibidores de puntos de control inmunitario en pacientes con melanoma. Esta variabilidad sugiere que evaluar la composición microbiana podría ser clave para predecir la eficacia del tratamiento y personalizar las intervenciones terapéuticas (46).

Además, el microbioma intestinal emerge como un biomarcador potencial para el fenotipo de la enfermedad, el pronóstico y la respuesta al tratamiento. Alteraciones en la estructura de la población microbiana se han observado en diversas patologías, lo que indica su relevancia en la evolución y manejo de estas condiciones. Por ejemplo, en pacientes con enfermedad de Crohn, se ha asociado un aumento de *Faecalibacterium prausnitzii* en la mucosa intestinal con la recurrencia de la enfermedad tras la cirugía (25,32,47,49,79).

Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar el microbioma en el diagnóstico de precisión y el tratamiento personalizado, abriendo nuevas vías para intervenciones terapéuticas más efectivas y adaptadas a las características individuales de cada paciente.

A pesar de los numerosos estudios sobre la relación entre el microbioma y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), los resultados no son concluyentes. Esta disparidad puede atribuirse a factores como diferencias geográficas, uso de antibióticos, variaciones dietéticas y otros elementos que influyen en la composición del microbioma intestinal. Por lo tanto, es esencial realizar más investigaciones centradas en las bacterias de la mucosa y su conexión con enfermedades inflamatorias como la EII.

Además, se ha observado que ciertas firmas microbianas están asociadas con diversas enfermedades gastrointestinales. Por ejemplo, *Fusobacterium nucleatum* se utiliza como marcador diagnóstico en el cáncer colorrectal debido a su adhesina FadA, que se une a la E-cadherina, activando señales oncogénicas e inflamatorias que estimulan el crecimiento de células cancerosas (23-29,33,47,59,81).

Asimismo, la infección por *Clostridium difficile* se relaciona con una menor diversidad microbiana y una disminución en la producción de ácidos biliares secundarios. Estudios recientes han identificado firmas del microbioma que pueden predecir la susceptibilidad a esta infección. Un estudio demostró que pacientes con infección recurrente por *C. difficile* experimentaron una mejora clínica del 90% tras recibir un trasplante de microbiota fecal de donantes sanos (64,65,70,71,72).

Numerosos estudios han investigado la firma de la microbiota intestinal en trastornos sistémicos, como la artritis reumatoide (AR). Se ha observado que pacientes con AR presentan una menor diversidad microbiana intestinal en comparación con individuos sanos, correlacionándose con la duración de la enfermedad y los niveles de autoanticuerpos. Además, se ha identificado una expansión de taxones raros, como los géneros *Collinsella*, *Eggerthella* y

Faecalibacterium, en pacientes con AR (11,62).

La composición del microbioma intestinal también influye en la respuesta a terapias inmunológicas. Por ejemplo, pacientes que responden favorablemente a la terapia anti-PD-1 muestran una mayor abundancia de *Faecalibacterium*, mientras que aquellos que no responden presentan una mayor prevalencia de *Bacteroidales*. Estos hallazgos sugieren que la composición microbiana puede modular la eficacia de la inmunoterapia al influir en la respuesta inmunitaria antitumoral (48,75,76).

Además, se ha observado que pacientes con melanoma metastásico que responden mejor al tratamiento presentan una alta prevalencia de *Bifidobacterium longum*. La presencia de estas especies en el intestino de ratones portadores de tumores mostró una mejoría en la respuesta al tratamiento anti-PD-L1 (26,67,68).

Por otro lado, se ha encontrado una mayor abundancia de *Akkermansia muciniphila* en pacientes que responden favorablemente a la terapia anti-PD-1. La administración de esta bacteria en modelos murinos ha demostrado mejorar la eficacia de la inmunoterapia, posiblemente al modular la respuesta inmunitaria y fortalecer la función de barrera intestinal (10).

Estos estudios sugieren que la inclusión de la microbiota intestinal en estrategias de medicina de precisión podría tener un potencial terapéutico significativo. Además, se están realizando esfuerzos para desarrollar comunidades microbianas sintéticas dirigidas al tratamiento de diversas enfermedades, como la enfermedad inflamatoria intestinal y las infecciones por *Clostridium difficile* (6). La capacidad de la microbiota intestinal para modular la salud individual se manifiesta a través de la interacción con diferentes tipos de células inmunitarias y no inmunitarias, mediante la producción de una red compleja de metabolitos (42).

Un aspecto interesante es que, además de la presencia de una microbiota específica, en pacientes que responden al tratamiento podría observarse una sinergia mejorada entre las bacterias intestinales y la terapia, especialmente si estas bacterias translocan a órganos linfoides secundarios, generando una respuesta inmunitaria antitumoral específica.

Otro ejemplo es la proliferación de proteobacterias en pacientes con enfermedad celíaca que presentan síntomas gastrointestinales, en comparación con aquellos que manifiestan síntomas extraintestinales. Estas observaciones subrayan la importancia de comprender las interacciones entre

el microbioma y diversas patologías para desarrollar estrategias diagnósticas y terapéuticas más efectivas.

Conclusión

El desarrollo de pruebas diagnósticas basadas en biomarcadores para el diagnóstico primario es un aspecto clave de la medicina de precisión. Un caso de estudio relevante es el del cáncer colorrectal (CCR), en el que se ha investigado el potencial de la microbiota fecal para la detección precoz de la enfermedad. Los investigadores han evaluado su aplicación como herramienta de cribado en distintos grupos clínicos, incluyendo personas sanas, pacientes con adenomas y aquellos con carcinoma (28,77).

Aunque estos estudios preliminares han confirmado el papel del microbioma en las enfermedades humanas y su potencial como biomarcador diagnóstico y terapéutico, aún es necesario realizar investigaciones adicionales. Se requieren estudios *in vitro* e *in vivo* con pruebas confirmatorias para cada enfermedad, con el objetivo de establecer una firma microbioma adecuada (78).

Por otro lado, aún queda mucho por comprender sobre la interacción entre las bacterias, el sistema inmunita-

rio y los microambientes tumorales. La relación entre las poblaciones microbianas y la respuesta a la terapia antitumoral es compleja. La reducción selectiva de ciertos taxones bacterianos, ya sea por exposición a antibióticos u otros factores de estrés, puede disminuir la eficacia de la inmunoterapia. Asimismo, la presencia de microorganismos específicos en distintas localizaciones del organismo puede interferir con el tratamiento (79-81).

Un ejemplo de esta interacción es *Escherichia coli*, cuya capacidad para metabolizar y desactivar la forma activa de ciertos fármacos puede reducir los efectos de la quimioterapia y afectar negativamente la respuesta tumoral. Esto sugiere que la presencia de cepas específicas podría modular la progresión del cáncer y la eficacia terapéutica.

En este contexto, la relación entre la microbiota y la medicina de precisión abre nuevas perspectivas para el tratamiento y el pronóstico del cáncer. La microbiota, considerada como una medicina de próxima generación, podría desempeñar un papel terapéutico innovador en este campo.

Referencias

1. de Aguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Edwards PA (2013) Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab* 17:657–669
2. Albenberg LG, Wu GD (2014) Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology* 146:1564–1572
3. Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H (2005) Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res* 589:47–65
4. Booth LA, Gilmore IT, Bilton RF (1997) Secondary bile acid induced DNA damage in HT29 cells: are free radicals involved? *Free Rad Res* 26:135–144
5. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Mattock H, Straif K, International Agency for Research on Cancer Monograph Working, G (2015) Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* 16:1599–1600
6. Breitbart M, Haynes M, Kelley S, Angly F, Edwards RA, Felts B, Mahaffy JM, Mueller J, Nulton J, Rayhawk S, Rodriguez-Brito B, Salamon P, Rohwer F (2008) Viral diversity and dynamics in an infant gut. *Res Microbiol* 159:367–373
7. Buffie CG, Bucci V, Stein RR, McKenney PT, Ling L, Gobourne A, No D, Liu H, Kinnebrew M, Viale A, Littmann E, van den Brink MR, Jenq RR, Taur Y, Sander C, Cross JR, Toussaint NC, Xavier JB, Pamer EG (2015) Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature* 517:205–208
8. Bultman SJ, Jobin C (2014) Microbial-derived butyrate: an oncometabolite or tumor-suppressive metabolite? *Cell Host Microbe* 16:143–145
9. Cani PD, Everard A (2015) Keeping gut lining at bay: impact of emulsifiers. *Trends Endocrinol Metab* 26(6):273–274
10. Cani PD, de Vos WM (2017) Next-generation beneficial microbes: the case of *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol* 8:1765
11. Chen J, Wright K, Davis JM, Jeraldo P, Marietta EV, Murray J, Nelson H, Matteson EL, Taneja V (2016) An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med* 8:43
12. Cho SH, Jeon J, Kim SI (2012) Personalized medicine in breast cancer: a systematic review. *J Breast Cancer* 15:265–272
13. Comalada M, Bailon E, de Haro O, Lara-Villoslada F, Xaus J, Zarzuelo A, Galvez J (2006) The effects of short-chain fatty acids on colon epithelial proliferation and survival depend on the cellular phenotype. *J Cancer Res Clin Oncol* 132:487–497
14. Contreras AV, Cocom-Chan B, Hernandez-Montes G, Portillo-Bobadilla T, Resendis-Antonio O (2016) Host-microbiome interaction and cancer: potential application in precision medicine. *Front Physiol* 7:606
15. Daillere R, Vetizou M, Waldschmitt N, Yamazaki T, Isnard C, Poirier-Colame V, Duong CPM, Flament C, Lepage P, Roberti MP, Routy B, Jacquelot N, Apetoh L, Becharef S, Rusakiewicz S, Langella P, Sokol H, Kroemer G, Enot D, Roux A, Eggermont A, Tartour E, Johannes L, Woerther PL, Chachaty E, Soria JC, Golden E, Formenti S, Plebanski M, Madondo M, Rosenstiel P, Raoult D, Cattoir V, Boneca IG, Chamaillard M, Zitvogel L (2016) *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects. *Immunity* 45:931–943
16. Deehan EC, Walter J (2016) The fiber gap and the disappearing gut microbiome: implications for human nutrition. *Trends Endocrinol Metab* 27(5):239–242

17. Degan PH, Taga ME, Goodman AL (2014) Vitamin B 12 as a modulator of gut microbial ecology. *Cell Metab* 20(5):769–778
18. DiDonato JA, Mercurio F, Karin M (2012) NF-kappaB and the link between inflammation and cancer. *Immunol Rev* 246:379–400
19. Font-Burgada J, Sun B, Karin M (2016) Obesity and cancer: the oil that feeds the flame. *Cell Metab* 23:48–62
20. Fraher MH, O'Toole PW, Quigley EM (2012) Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. *Nat Rev* 9:312–322
21. Gagliani N, Hu B, Huber S, Elinav E, Flavell RA (2014) The fire within: microbes inflame tumors. *Cell* 157:776–783
22. Gallagher EJ, LeRoith D (2015) Obesity and diabetes: the increased risk of cancer and cancer-related mortality. *Physiol Rev* 95:727–748
23. Garrett WS (2015) Cancer and the microbiota. *Science (New York, NY)* 348:80–86
24. Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, Jonas OH, Shental N, Nejman D, Gavert N, Zwang Y, Cooper ZA, Shee K, Thaiss CA, Reuben A, Livny J, Avraham R, Frederick DT, Ligorio M, Chatman K, Johnston SE, Mosher CM, Brandis A, Fuks G, Gurbatri C, Gopalakrishnan V, Kim M, Hurd MW, Katz M, Fleming J, Maitra A, Smith DA, Skalak M, Bu J, Michaud M, Trauger SA, Barshack I, Golan T, Sandbank J, Flaherty KT, Mandinova A, Garrett WS, Thayer SP, Ferrone CR, Huttenhower C, Bhatia SN, Gevers D, Wargo JA, Golub TR, Straussman R (2017) Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science (New York, NY)* 357:1156–1160
25. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vazquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, Schwager E, Knights D, Song SJ, Yassour M, Morgan XC, Kostic AD, Luo C, Gonzalez A, McDonald D, Haberman Y, Walters T, Baker S, Rosh J, Stephens M, Heyman M, Markowitz J, Baldassano R, Griffiths A, Sylvester F, Mack D, Kim S, Crandall W, Hyams J, Huttenhower C, Knight R, Xavier RJ (2014) The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 15:382–392
26. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, Prieto PA, Vicente D, Hoffman K, Wei SC, Cogdill AP, Zhao L, Hudgens CW, Hutchinson DS, Manzo T, Petaccia de Macedo M, Cotechini T, Kumar T, Chen WS, Reddy SM, Szczepaniak Sloane R, Galloway-Pena J, Jiang H, Chen PL, Shpall EJ, Rezvani K, Alousi AM, Chemaly RF, Shelburne S, Vence LM, Okhuysen PC, Jensen VB, Swennes AG, McAllister F, Sanchez MR et al (2018) Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science (New York, NY)* 359:97–103
27. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, Program NCS, Bouffard GG, Blakesley RW, Murray PR, Green ED, Turner ML, Segre JA (2009) Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science (New York, NY)* 324:1190–1192
28. Grivennikov SI, Wang K, Mucida D, Stewart CA, Schnabl B, Jauch D, Taniguchi K, Yu GY, Osterreicher CH, Hung KE, Datz C, Feng Y, Fearon ER, Oukka M, Tessarollo L, Coppola V, Yarovinsky F, Cheroutre H, Eckmann L, Trinchieri G, Karin M (2012) Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature* 491:254–258

29. Gur C, Ibrahim Y, Isaacson B, Yamin R, Abed J, Gamliel M, Enk J, Bar-On Y, Stanietsky-Kaynan N, Copenhagen-Glazer S, Shussman N, Almogy G, Cuapio A, Hofer E, Mevorach D, Tabib A, Ortenberg R, Markel G, Miklic K, Jonjic S, Brennan CA, Garrett WS, Bachrach G, Mandelboim O (2015) Binding of the Fap2 protein of *Fusobacterium nucleatum* to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack. *Immunity* 42:344–355
30. Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144:646–674
31. Hinnebusch BF, Meng S, Wu JT, Archer SY, Hodin RA (2002) The effects of short-chain fatty acids on human colon cancer cell phenotype are associated with histone hyperacetylation. *The Journal of nutrition* 132:1012–1017
32. Holmes E, Li JV, Marchesi JR, Nicholson JK (2012) Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. *Cell Metab* 16:559–564
33. Hughes R, Magee EA, Bingham S (2000) Protein degradation in the large intestine: relevance to colorectal cancer. *Curr Issues Intest Microbiol* 1:51–58
34. Human Microbiome Project (2012) Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 486:207–214
35. Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, Smith L, Bouladoux N, Weingarten RA, Molina DA, Salcedo R, Back T, Cramer S, Dai RM, Kiu H, Cardone M, Naik S, Patri AK, Wang E, Marincola FM, Frank KM, Belkaid Y, Trinchieri G, Goldszmid RS (2013) Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science (New York, NY)* 342:967–970
36. Jiang R, Wang H, Deng L, Hou J, Shi R, Yao M, Gao Y, Yao A, Wang X, Yu L, Sun B (2013) IL-22 is related to development of human colon cancer by activation of STAT3. *BMC Cancer* 13:59
37. Jobin C (2018) Precision medicine using microbiota. *Science (New York, NY)* 359:32–34
38. Kaliannan K, Wang B, Li XY, Bhan AK, Kang JX (2016) Omega-3 fatty acids prevent early-life antibiotic exposure-induced gut microbiota dysbiosis and later-life obesity. *Int J Obes.* 40(6):1039
39. Kashyap PC, Chia N, Nelson H, Segal E, Elinav E (2017) Microbiome at the Frontier of personalized medicine. *Mayo Clin Proc* 92(12):1855–1864
40. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI (2011) Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 474:327–336
41. Kelly BJ, Imai I, Bittinger K, Laughlin A, Fuchs BD, Bushman FD, Collman RG (2016) Composition and dynamics of the respiratory tract microbiome in intubated patients. *Microbiome* 4:7
42. Khanna S, Montassier E, Schmidt B, Patel R, Knights D, Pardi DS, Kashyap P (2016) Gut microbiome predictors of treatment response and recurrence in primary *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 44:715–727
43. Klindworth A, Pruesse E, Schweer T et al (2013) Evaluation of general 16S ribosomal RNA gene PCR primers for classical and next-generation sequencing-based diversity studies. *Nucleic Acids Res* 41:e1
44. Kovatcheva-Datchary P, Nilsson A, Akrami R, Lee YS, De Vadder F, Arora T, Bäckhed F (2015) Dietary fiber-induced improvement in glucose metabolism is associated with increased abundance of *Prevotella*. *Cell Metab* 22(6):971–982

45. Li X, Guo J, Ji K, Zhang P (2016) Bamboo shoot fiber prevents obesity in mice by modulating the gut microbiota. *Scientific Rep* 6:32953
46. Ling Z, Kong J, Liu F, Zhu H, Chen X, Wang Y, Li L, Nelson KE, Xia Y, Xiang C (2010) Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC Genomics* 11:488
47. Louis P, Hold GL, Flint HJ (2014) The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev* 12:661–672
48. Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre ML, Luke JJ, Gajewski TF (2018) The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science (New York, NY)* 359:104–108
49. Miquel S, Leclerc M, Martin R, Chain F, Lenoir M, Raguideau S, Hudault S, Bridonneau C, Northen T, Bowen B, Bermudez-Humaran LG, Sokol H, Thomas M, Langella P (2015) Identification of metabolic signatures linked to anti-inflammatory effects of *Faecalibacterium prausnitzii*. *mBio* 6:1
50. Morgan XC, Huttenhower C (2012) Chapter 12: human microbiome analysis. *PLoS Comput Biol* 8:e1002808
51. O'Hara AM, Shanahan F (2006) The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 7:688–693
52. Pasolli E, Truong DT, Malik F, Waldron L, Segata N (2016) Machine learning meta-analysis of large metagenomic datasets: tools and biological insights. *PLoS Comput Biol* 12:e1004977
53. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Dore J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Meta HITC, Bork P, Ehrlich SD, Wang J (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464:59–65
54. Quast C, Pruesse E, Yilmaz P, Gerken J, Schweer T, Yarza P, Peplies J, Glockner FO (2013) The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. *Nucleic Acids Res* 41:D590–596
55. Rajpoot M, Sharma AK, Sharma A, Gupta GK (2018) Understanding the microbiome: emerging biomarkers for exploiting the microbiota for personalized medicine against cancer. *Semin Cancer Biol* 28(1):1–8
56. Rintala A, Pietila S, Munukka E et al (2017) Gut microbiota analysis results are highly dependent on the 16S rRNA gene target region, whereas the impact of DNA extraction is minor. *J Biomol Tech* 28:19–30
57. Rintala A, Riikonen I, Toivonen A, Pietila S, Munukka E, Pursiheimo JP et al (2018) Early fecal microbiota composition in children who later develop celiac disease and associated autoimmunity. *Scand J Gastroenterol* 53:403–409. <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1444788>

58. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillere R, Fluckiger A, Messaoudene M, Rauber C, Roberti MP, Fidelle M, Flament C, Poirier-Colame V, Opolon P, Klein C, Iribarren K, Mondragon L, Jacquelot N, Qu B, Ferrere G, Clemenson C, Mezquita L, Masip JR, Naltet C, Brosseau S, Kaderbhai C, Richard C, Rizvi H, Levenez F, Galleron N, Quinquis B, Pons N, Ryffel B, Minard-Colin V, Gonin P, Soria JC, Deutsch E, Lorient Y, Ghiringhelli F, Zalcman G, Goldwasser F, Escudier B, Hellmann MD, Eggermont A, Raoult D, Albiges L, Kroemer G, Zitvogel L (2018) Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science (New York, NY)* 359:91–97
59. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW (2013) *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/beta-catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe* 14:195–206
60. Russo E, Taddei A, Ringressi MN, Ricci F, Amedei A (2016) The interplay between the microbiome and the adaptive immune response in cancer development. *Therap Adv Gastroenterol* 9:594–605
61. Salonen A, de Vos WM (2014) Impact of diet on human intestinal microbiota and health. *Ann Rev Food Sci Technol* 5:239–262
62. Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, Rostron T, Cerundolo V, Pamer EG, Abramson SB, Huttenhower C, Littman DR (2013) Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife* 2:e01202
63. Schwabe RF, Jobin C (2013) The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer* 13:800–812
64. Seekatz AM, Rao K, Santhosh K, Young VB (2016) Dynamics of the fecal microbiome in patients with recurrent and nonrecurrent *Clostridium difficile* infection. *Genome Med* 8:47
65. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB (2010) Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 90:859–904
66. Shah N, Tang H, Doak TG, Ye Y (2010) Comparing bacterial communities inferred from 16 s rRNA gene sequencing and shotgun metagenomics. *Pac Symp Biocomput* 2011:165–176
67. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, Lei YM, Jabri B, Alegre ML, Chang EB, Gajewski TF (2015) Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science (New York, NY)* 350:1084–1089
68. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL (2014) Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell Metab* 20(5):779–786
69. De Spiegeleer B, Verbeke F, D’Hondt M, Hendrix A, Van De Wiele C, Burvenich C, Peremans K, De Wever O, Bracke M, Wynendaele E (2015) The quorum sensing peptides PhrG, CSP and EDF promote angiogenesis and invasion of breast cancer cells in vitro. *PLoS ONE* 10:e0119471
70. Stafford P, Cichacz Z, Woodbury NW, Johnston SA (2014) Immunosignature system for diagnosis of cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 111:E3072–3080
71. Tan J, McKenzie C, Vuillermin PJ, Govere G, Vinuesa CG, Mebius RE, Mackay CR (2016) Dietary fiber and bacterial SCFA enhance oral tolerance and protect against food allergy through diverse cellular pathways. *Cell Rep* 15(12):2809–2824

72. Truong DT, Franzosa EA, Tickle TL et al (2015) MetaPhlan2 for enhanced metagenomic taxonomic profiling. *Nat Methods* 12:902–903
73. Tyler AD, Smith MI, Silverberg MS (2014) Analyzing the human microbiome: a “how to” guide for physicians. *Am J Gastroenterol* 109:983–993
74. Versalovic J, Dore J, Guarner F, Luna RA, Ringel Y (2017) Microbiome-based diagnostics: ready for applications in laboratory Medicine? *Clin Chem* 63(11):1674–1679
75. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillere R, Hannani D, Enot DP, Pfirschke C, Engblom C, Pittet MJ, Schlitzer A, Ginhoux F, Apetoh L, Chachaty E, Woerther PL, Eberl G, Berard M, Ecobichon C, Clermont D, Bizet C, Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N, Opolon P, Yessaad N, Vivier E, Ryffel B, Elson CO, Dore J, Kroemer G, Lepage P, Boneca IG, Ghiringhelli F, Zitvogel L (2013) The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science (New York, NY)* 342:971–976
76. Wacklin P, Kaukinen K, Tuovinen E, Collin P, Lindfors K, Partanen J, Maki M, Matto J (2013) The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated with the clinical manifestation of the disease. *Inflamm Bowel Dis* 19:934–941
77. Wallace BD, Wang H, Lane KT, Scott JE, Orans J, Koo JS, Venkatesh M, Jobin C, Yeh LA, Mani S, Redinbo MR (2010) Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science (New York, NY)* 330:831–835
78. Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J, Andersson AF, Lucio M, Zheng Z, Jarnerot G, Tysk C, Jansson JK, Engstrand L (2010) A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology* 139(1844–1854):e1841
79. Willing B, Halfvarson J, Dicksved J, Rosenquist M, Jarnerot G, Engstrand L, Tysk C, Jansson JK (2009) Twin studies reveal specific imbalances in the mucosa-associated microbiota of patients with ileal Crohn’s disease. *Inflamm Bowel Dis* 15:653–660
80. Wynendaele E, Verbeke F, D’Hondt M, Hendrix A, Van De Wiele C, Burvenich C, Peremans K, De Wever O, Bracke M, De Spiegeleer B (2015) Crosstalk between the microbiome and cancer cells by quorum sensing peptides. *Peptides* 64:40–48
81. Zackular JP, Rogers MA, Ruffin MT, Schloss PD (2014) The human gut microbiome as a screening tool for colorectal cancer. *Cancer Prev Res (Philadelphia, Pa)* 7:1112–112