

Recepción: 04.05.2025

Revisión: 06.11.2025

Publicación: 15.01.2026

<https://orcid.org/0009-0008-8074-8225>

<https://orcid.org/0000-0002-4135-9605>

<https://orcid.org/0000-0001-9509-908X>

REPERCUSIONES DE LA DIETA SOBRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LA RELACIÓN CON EFECTOS EN LA SALUD, EUBIOSIS Y DISBIOSIS. PARTE 3. MICROBIOTA Y ENFERMEDADES GRAVES -MEDICINA PREVENTIVA-, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS ESPECÍFICOS

REPERCUSSIONS OF DIET ON THE GUT MICROBIOTA AND ITS
RELATIONSHIP WITH HEALTH EFFECTS, EUBIOSIS, AND DYSBIOSIS.
PART 3. MICROBIOTA AND SERIOUS DISEASES—PREVENTIVE
MEDICINE—SPECIFIC PROBIOTICS AND PREBIOTICS

Salvador Negrete-Lira

Rolando Salvador García-Gómez

María del Carmen Durán-Domínguez-de-Bazúa

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad
de Química, Departamento de Ingeniería Química,
Laboratorios 301, 302 y 303 de Ingeniería Química
Ambiental y de Química Ambiental, Edificio E-3
Alimentos y Química Ambiental, Conjunto E,
Circuito de la Investigación Científica s/n, Ciudad
Universitaria, 04510 Ciudad de México, México.

Correos:

salvador.n1538@gmail.com

rolandogarciagomez@quimica.unam.mx

mcduaran@quimica.unam.mx

Resumen (tres partes)

La salud es un tema importante para la vida de los seres humanos y hasta relativamente pocos años se ha encontrado que la microbiota intestinal o flora microbiana que simbióticamente coexiste con ellos tiene una estrecha relación con la dieta y la salud holística del Homo sapiens. Por cuestiones éticas las ratas de la estirpe Wistar ha sido desde hace más de un siglo el objeto de estudio y en esta breve revisión bibliográfica dividida en tres partes, el objetivo global fue buscar las posibles relaciones de la dieta desde el nacimiento hasta la senectud sobre la microbiota intestinal. En la **primera parte** se abordaron sus efectos en el sistema inmunológico y digestivo y se buscaron estudios sobre organismos carentes de microbiota u “organismos libres de gérmenes” (“germ free” en inglés) desde el punto de vista de la salud. En la **segunda parte** se dio particular importancia a los estudios sobre los efectos sobre la microbiota intestinal de los aditivos alimentarios por sus amplias aplicaciones en la industria alimentaria y bebidas no alcohólicas, así como sobre cambios fisiológicos, metabólicos o nutrimentales provocados por diversas enfermedades que afectan la salud del hospedero o anfitrión. En la **tercera parte** se buscaron también estudios sobre probióticos y prebióticos específicos que mejoren o mantengan la eubiosis (equilibrio en la microbiota) y se dan pautas para mejorarla a través de la medicina preventiva. Pudo constatarse en estos tres enfoques que, **para la primera parte**, la dieta repercute en el desarrollo completo del tracto gastrointestinal desde el momento de nacer, así como en el funcionamiento del sistema inmunológico. Los organismos carentes de microbiota u “organismos libres de gérmenes” (“germ free” en inglés) tienen problemas de salud a lo largo de su vida. **En la segunda parte**, los aditivos alimentarios como los edulcorantes y los conservadores demostraron tener efectos negativos sobre la microbiota intestinal. La disbiosis intestinal puede promover desregulaciones en el organismo provocando inflamaciones sistémicas, así como enfermedades autoinmunes o mal funcionamiento inmunitario. **Finalmente, en la tercera parte**, se encontró que la inmunoregulación es de suma importancia para un sano funcionamiento del sistema inmune aún en individuos sanos mediante probióticos, prebióticos y alimentos especializados. Algunos estudios recomiendan que la medicina preventiva considere las relaciones entre la microbiota intestinal y el resto de los sistemas del hospedero (anfitrión).

Palabras clave: Microbiota intestinal, ratas de la estirpe Wistar, eubiosis, disbiosis, aditivos alimentarios, sistema inmunológico, desarrollo y funcionamiento del sistema inmune

Nota: Estas tres contribuciones están basadas en la tesis profesional del primer autor. Algunas partes están transcritas de ese libro. De acuerdo con los tiempos actuales en que se están usando paqueterías que detectan similitudes, obviamente, estas transcripciones aparecerían en un análisis empleando estas paqueterías. Los dos coautores, que fueron sus asesores, consideran que esto es aceptable. Los tres autores invitan a las y los lectores(as) a leer la tesis en TESIUNAM si desean ampliar lo presentado en estas tres contribuciones

(132.248.9.195/ptd2022/noviembre/0833114/Index.html)

Abstract (Three parts)

Health is an important issue for the life of human beings and until relatively few years it has been found that the intestinal microbiota or microbial flora that symbiotically coexists with them has a close relationship with the diet and holistic health of Homo sapiens. For ethical reasons, rats of the Wistar strain have been the object of study for more than a century and in this brief bibliographic review divided into three parts, the overall objective was to search for the possible relationships of the diet from birth to senescence on the intestinal microbiota. **In the first part**, its effects on the immune and digestive systems were addressed. **In the second part**, particular importance was given to studies on the effects of food additives on the intestinal microbiota due to their wide applications in the food and non-alcoholic beverage industry, as well as on physiological, metabolic or nutritional changes caused by various diseases that affect the health of the host or host. **In the third part**, studies were also sought on specific probiotics and prebiotics that improve or maintain eubiosis (balance in the microbiota) and guidelines are given to improve it through preventive medicine. It could be seen in these three approaches that, **for the first part**, diet has an impact on the complete development of the gastrointestinal tract from the moment of birth, as well as on the functioning of the immune system. Organisms lacking microbiota or “germ-free organisms” have health problems throughout their lives. **In the second part**, food additives such as sweeteners and preservatives were shown to have negative effects on the intestinal microbiota. Intestinal dysbiosis can promote deregulation in the body, causing systemic inflammation, as well as autoimmune diseases or immune malfunction. Finally, **in the third part**, it was found that immunoregulation is of utmost importance for a healthy functioning of the immune system even in healthy individuals through probiotics, prebiotics and specialized foods. Some studies recommend that preventive medicine consider the relationships between the intestinal microbiota and the rest of the host systems.

Keywords: Intestinal microbiota, Wistar rats, food additives, immune system, development and functioning of the immune system

Note: These three contributions are based on the professional thesis of the first author. Some parts are transcribed from that book. In accordance with the current times in which packages that detect similarities are being used, obviously, these transcripts would appear in an analysis using these packages. The two co-authors, who were his advisors, consider this to be acceptable. The three authors invite readers to read the thesis in TESIUNAM if they wish to expand on what is presented in these three contributions (132.248.9.195/ptd2022/noviembre/0833114/Index.html)

Introducción

Ya en las dos primeras partes se señalaron los vínculos entre la salud de las personas y su microbiota intestinal, buscando el equilibrio, la eubiosis. Lo opuesto, la disbiosis, es el estado en desequilibrio, relacionado con diversos estados patológicos, que es de origen multifactorial (Gual-Grau, 2019; Marqués et al., 2015; Neyrinck et al., 2012). También se mencionó que la dieta es clave para el estado de la microbiota intestinal, causando obesidad y ambios fisiológicos y metabólicos (Gual-Grau, 2019; Marqués et al., 2015; Neyrinck et al., 2012).

Se mencionaron también las enfermedades autoinmunes, que están controladas por los genes del hospedero o anfitrión y una intervención del ambiente. Los propios órganos del individuo se tornan en los objetivos de ataque del sistema inmune, ya que la especificidad antígeno/anticuerpo se ve afectada. El daño orgánico puede estar mediado por las células TCD4+, TCD8+, inmunoglobulinas y un mal funcionamiento general del sistema inmune. Las enfermedades autoinmunes ocurren hasta en un 5% de la población. Como se mencionó en la segunda parte, las más comunes son la diabetes tipo 1, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, el lupus sistémico eritematoso, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Addison, la tiroiditis de Hashimoto, la miastenia grave, la vasculitis autoinmune, la anemia perniciosa, la enfermedad celiaca, la hepatitis autoinmune, etc. (Marrack et al., 2001). Recientemente, se ha relacionado a las enfermedades autoinmunes con la microbiota intestinal. Al existir una constante comunicación entre la microbiota con el sistema inmune es probable que el mal funcionamiento del sistema inmune comience desde algún mecanismo provocado por la microbiota. Aunque se desconocen los mecanismos, la literatura científica reciente asocia la diabetes tipo 1, la enfermedad celiaca, la artritis reumatoide, entre otras enfermedades autoinmunes con la disbiosis (McLean et al., 2015).

En ratas de la estirpe Wistar se han estudiado diversas enfermedades autoinmunes graves como la esclerosis múltiple. Esta es una enfermedad crónica neurodegenerativa que conduce a la desmielinización de las fibras nerviosas. La esclerosis múltiple es una de las principales causas de discapacidad no producida por traumas en todo el mundo. Esta enfermedad se caracteriza por episodios de inflamación, desmielinización de las neuronas y gliosis (producción exagerada de células gliales -sustento de las células nerviosas- que generan cicatrices en el cerebro). Este padecimiento provoca distintos síntomas como ataxia (trastorno motor que impide la coordinación de movimientos voluntarios), pérdida sensorial, problemas de visión, falta de equilibrio, debilidad muscular y pérdida neuronal, reduciendo considerablemente la esperanza de vida (Rasool et al., 2022).

La esclerosis múltiple es causada por lesiones edematosas (lesiones causadas por hinchazones, provocadas a su vez por acumulación anormal de líquido), inicialmente provocadas por infiltraciones de células mononucleares, células T auxiliares y macrófagos. Esta infiltración produce inflamación en la materia blanca del cerebro y reduce la integridad estructural de la vaina de mielina. Esta inflamación cerebral puede surgir a partir de inflamaciones sistémicas provenientes de cualquier alteración del sistema inmunológico. El tratamiento de esta patología es una serie de fármacos que solamente detienen parte del progreso de la enfermedad. No obstante, hasta el momento no se ha conseguido una cura o un tratamiento definitivo (Rasool et al., 2022). En este estudio se provocó a ratas Wistar esclerosis múltiple inyectando durante 3 semanas un lipopoliglúcido que producía neurotoxicidad en la región lumbosacra (región de vértebras de la parte baja de la columna). Las ratas presentaron síntomas como parálisis parcial de extremidades traseras y cola, letargo y pérdida de masa. Una vez confirmada la neurodegeneración en las ratas, se conformaron 7 grupos experimentales.

A 5 de los grupos se les suministraron extractos de *Nepeta hindustana* L., *Vitex negundo* L., *Argemone albiflora* L., la combinación de los tres extractos y un medicamento estándar empleado en el tratamiento de la esclerosis (nimodipina, antagonista del calcio del grupo de las dihidropirinas con efecto vasodilatador periférico e hipotensor que aumenta el flujo sanguíneo cerebral, actuando como antiisquémico cerebral), respectivamente. El estudio se centró en los diversos cambios fisiológicos mostrados por las ratas Wistar. La combinación de los tres extractos herbales tuvieron resultados similares al fármaco nimodipina. Los extractos herbales mostraron efectos neuroprotectores, presencia de fitoquímicos antiinflamatorios y metabolitos secundarios que indican que ha ocurrido un proceso de desmielinización. Además, se observó una supresión de los marcadores de estrés. La supresión de marcadores de estrés indica reparación del daño molecular y menos daños en el ADN. Lo anterior deja un campo abierto a la investigación para emplear estas hierbas como una alternativa más eficaz que el fármaco (Rasool et al., 2022).

En el estudio realizado por Chen et al. (2009) se utilizó cafeína en dosis de 10 y 30 mg/kg para combatir la encefalomiелitis autoinmune experimental (considerada modelo útil de esclerosis múltiple). En ratas Wistar se indujo esta enfermedad al inyectar de forma subcutánea en las almohadillas de los pies un extracto crudo de médula espinal de cobayo y una mezcla con el microorganismo *Bacillus* de Calmette-Guerin, BCG. Este microorganismo comúnmente es usado para sobre-estimular el sistema inmune en investigaciones con mamíferos. Los resultados histológicos mostraron que las ratas alimentadas con cafeína en ambas dosis tuvieron una menor migración de células inflamatorias en la corteza cerebral y la médula espinal, así como una disminución del nivel de IFN- γ (Interferon gama, tipo específico de citocina cuya función más importante es la activación de macrófagos con capacidad fagocitaria). Las ratas que no consumieron cafeína mostraron desmielinización (Chen et al., 2009). La cafeína ejerce un

papel inmunomodulador, mejorando el equilibrio entre Th1 y Th2, así como la proliferación de linfocitos. La cafeína mostró efectos contra lesiones cerebrales, como la lesión del cerebro isquémico (cerebro con lesiones causadas en general por coágulos sanguíneos, evitando que la sangre fluya en el cerebro y matando células cerebrales en cuestión de minutos). Este efecto podría proporcionar un amplio espectro de neuro-protección en trastornos neurológicos humanos (Chen et al., 2009).

En el estudio de Noor et al. (2015) se utilizaron semillas de *Nigella sativa* (comino negro) como tratamiento para la encefalomiелitis autoinmune experimental. Se suministró a ratas de estirpe Wistar un extracto de las semillas en dosis de 2.8 g/kg m.c. (masa corporal). De modo similar al ejemplo anterior, las ratas tuvieron una ausencia de la infiltración de células inflamatorias meníngeas en la médula del cerebelo. Los autores mencionan que el compuesto útil de las semillas es la timoquinona, presente en el aceite volátil de la semilla. La timoquinona se ha reportado múltiples veces como un compuesto que suprime el exceso de células inflamatorias. Finalmente, el estudio concluye mencionando la protección que ofrecen las semillas de *N. sativa* en el tratamiento de la encefalomiелitis experimental autoinmune (Noor et al., 2015).

La relación entre la microbiota intestinal y las enfermedades autoinmunes aún no se estudia de manera contundente con información acerca de las causas, mecanismos o posibles tratamientos. Tlaskalová-Hogenová et al. (2011) abordan brevemente la enfermedad celiaca que se desencadena por el gluten de trigo en la dieta para individuos genéticamente susceptibles. Esta enfermedad fue confirmada como autoinmune por el autoantígeno (molécula propia del cuerpo del individuo que es reconocida como amenaza y es atacada por el sistema inmune), llamado transglutaminasa tisular (Tlaskalová-Hogenová et al., 2011). Los autores mencionan que la barrera mucosa y sus disfunciones están directamente relacionadas con varias enfermedades autoinmunes. Por otra parte, existen

bacterias como *E. coli*, que promueven la activación de células inmunitarias, y otras como las bifidobacterias que tienen efectos inhibitorios. Por lo anterior, se menciona que los microorganismos de la microbiota intestinal tienen un efecto sobre los malfuncionamientos inmunes (Tlaskalová-Hogenová et al., 2011). En ratas de estirpe Wistar se ha observado que, al inducir enfermedad celiaca, existe un aumento de los linfocitos intraepiteliales del intestino, hiperplasia (aumento anormal y excesivo de ciertas células en un tejido) de las criptas intestinales (invaginaciones del epitelio o introducciones anormales de una porción del intestino en la que la precede o la sigue) y acortamiento de las vellosidades de la mucosa intestinal. Las ratas libres de gérmenes muestran efectos similares a sus homólogas con microbiota, presentando activaciones inmunes anormales ante la enfermedad celiaca (Tlaskalová-Hogenová et al., 2011).

Otra enfermedad autoinmune que se ha relacionado directamente con la microbiota intestinal es la diabetes tipo 1. Esta ocurre espontáneamente en varios mamíferos, lo que hace a las ratas Wistar un modelo animal que puede ser usado para explicar dicha patología. La diabetes tipo 1 tiene como resultado que las células del sistema inmune atacan a las células del páncreas (productoras de insulina). Se tiene la hipótesis de que esta enfermedad es desencadenada por factores ambientales, los cuales pueden ser absorbidos por el intestino debido a un problema de permeabilidad intestinal (Neu et al., 2005). Esta causa fue comprobada por Neu et al. (2005). En este estudio se observó que las ratas Wistar propensas a diabetes mostraban un mayor porcentaje de células calciformes y de la cripta mucosa. Una mayor presencia de células calciformes y de cripta se relaciona con mayor permeabilidad intestinal. Además, las ratas propensas a diabetes tipo 1 expresaron una menor cantidad de proteínas de la unión estrecha, provocando igualmente una mayor permeabilidad intestinal. Una alta permeabilidad intestinal aumentaría la probabilidad de que antígenos

ambientales accedan al organismo y desencadenen respuestas inmunes descontroladas, o bien, directamente respuestas autoinmunes (Neu et al., 2005). Esta teoría es llamada la hipótesis de la "tormenta perfecta" la cual concretamente menciona que un aumento de la permeabilidad intestinal, junto con una alimentación inadecuada, así como antígenos ambientales y microbianos permeando la mucosa intestinal, provocarían una respuesta inmune aberrante, y una sobre-reacción ante proteínas comunes que normalmente serían inofensivas (Neu et al., 2005). En las ratas Wistar propensas a diabetes tipo 1 se presentó aumento de permeabilidad en el intestino delgado pero no en el colon. Además, estas ratas presentaron una mayor excreción urinaria con una proporción anormal de lactulosa/manitol, antes del inicio de la diabetes. Esto sugiere que la proporción anormal de lactulosa/manitol es un posible indicador de la futura aparición de diabetes tipo 1. La administración de butirato, no muestra mejoras en la fortaleza de la unión estrecha. Lo anterior hace aún más importante la necesidad de evitar que se presente alta permeabilidad intestinal (Hansen et al., 2019; Neu et al., 2005).

Dados estos antecedentes de la segunda parte, en esta tercera parte se tiene como objetivo buscar la inmunoregulación para un sano funcionamiento del sistema inmune aún en individuos saludables mediante probióticos, prebióticos y alimentos especializados así como por el fortalecimiento de la medicina preventiva.

Estrategia de trabajo

Aunque resulte repetitivo, la estrategia usada incluyó la búsqueda de información de manera digital (artículos de investigación y artículos de revisión) en las bases de datos de la Biblioteca Digital de la UNAM, BiDi (Elsevier Scopus, ScienceDirect, Springer, ProQuest, SciFinder), en libros digitales consultados en la misma biblioteca y en bases de datos abiertos independientes de la UNAM. Debido a las características de confinamiento ocasionadas por el COVID-19, no

se planteó la obtención de datos experimentales de ningún tipo a nivel de laboratorio; por lo que el trabajo realizado fue de tipo documental. El procedimiento de ejecución fue el siguiente: Una vez que fueron encontrados los artículos de interés, se realizó su lectura, interpretación, análisis, abstracción y discernimiento de cada uno. Con ello, el enfoque que se buscó en esta tercera y última parte de los tres artículos se encontró relacionado con los siguientes incisos:

- a. El desarrollo de una nueva medicina preventiva que considere las relaciones entre la microbiota intestinal y el resto de los sistemas del hospedero (anfitrión)
- b. La importancia de la inmunoregulación para un sano funcionamiento del sistema inmune aún en individuos sanos mediante probióticos, prebióticos y alimentos especializados

Medicina preventiva relacionada con la microbiota intestinal

Al aumentar la esperanza de vida las enfermedades crónicas se vuelven las principales causas de muerte. Estas enfermedades representan hasta el 60% de todas las muertes mundiales de acuerdo con las estadísticas. Desafortunadamente, la atención médica se centra comúnmente en el tratamiento de la enfermedad en lugar de su prevención. El uso de la medicina preventiva podría reducir la tasa de mortalidad y extender aún más la esperanza de vida. Los recursos financieros destinados a las medidas preventivas no son suficientes. El prevenir enfermedades en lugar de tratarlas tendría como consecuencia ahorros económicos significativos y una mayor tasa de éxito en la recuperación de los pacientes. Los economistas concluyen que la medicina preventiva en complemento de la medicina curativa genera una mayor eficiencia de recursos y puede aumentar las reservas de los servicios de salud de cualquier país, permitiendo un efecto recíproco y aumentando el desarrollo general (Wang, 2018).

Enfermedades como el asma o la diabetes requieren de tratamientos curativos personalizados, una evaluación médica periódica y proporción constante de medicamentos y cuidados. La medicina preventiva puede evitar consumir recursos extras individuales. Además, la medicina preventiva puede aplicarse en las enfermedades que dependen de diversos factores: Ambientales, genéticos, relacionados con la alimentación, infecciones, etc. (Guilleminault et al., 2017).

En la gran mayoría de los países de América Latina, principalmente en Argentina, Brasil, Chile y México, existe un aumento acelerado de enfermedades crónicas como la diabetes e hipertensión. La diabetes tipo 2, en términos económicos representa una pesada carga económica para los sistemas de salud. Además, la diabetes provoca una mortalidad temprana. Los gastos que ocasiona la diabetes han mostrado un creciente aumento de los costos sanitarios como se muestra en la Figura 1. Además, existen poblaciones vulnerables que están fuera del alcance de los sistemas de salud, por lo que se estima que aún con el creciente gasto destinado a tratar esta enfermedad están sobrepasadas las estrategias del sector salud (Arredondo, 2014).

En México las principales causas de muerte son: Enfermedades cardíacas, diabetes mellitus y tumores malignos (Figura 2). A nivel mundial las principales causas de muerte son: Cardiopatía isquémica, accidente cerebro-vascular y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Figura 3).

Estas enfermedades tienen una fuerte repercusión en el desarrollo económico del país. Por lo tanto, es necesario reflexionar sobre la importancia de la prevención de estas enfermedades. Entre las estrategias para la prevención de enfermedades se deben tomar en cuenta las relaciones encontradas entre la microbiota intestinal y el desarrollo de diversas enfermedades (Arredondo, 2014; INEGI, 2022).

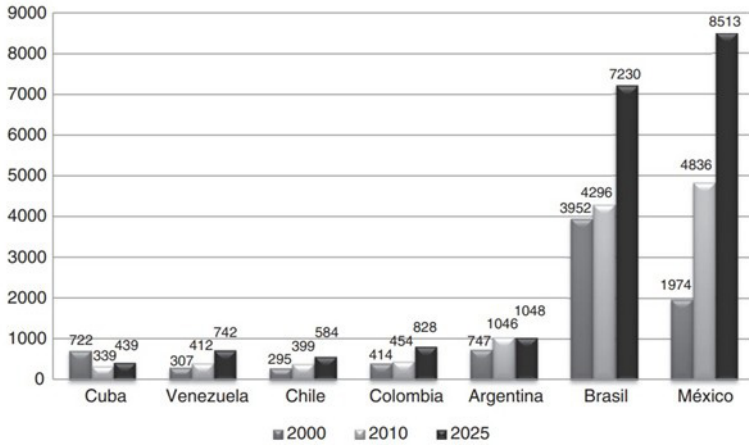


Figura 1. Millones de dólares gastados en atender pacientes con diabetes en varios países de América Latina, comparando los datos del año 2000, 2010 y presentando un costo aproximado para el año 2025 (Arredondo, 2014)

Principales causas de muerte por sexo⁷

Rango	Total	Hombre	Mujer
1	Enfermedades del corazón 218 885 En 2019 fueron 156 041	COVID-19 129 329	Enfermedades del corazón 97 233 En 2019 fueron 72 768
2	COVID-19 201 163	Enfermedades del corazón 121 637 En 2019 fueron 83 258	Diabetes mellitus 72 173 En 2019 fueron 52 643
3	Diabetes mellitus 151 214 En 2019 fueron 104 354	Diabetes mellitus 79 038 En 2019 fueron 51 711	COVID-19 71 829
4	Tumores malignos 90 645 En 2019 fueron 88 680	Tumores malignos 44 498 En 2019 fueron 43 296	Tumores malignos 46 145 En 2019 fueron 45 384
5	Influenza y neumonía 56 830 En 2019 fueron 31 081	Influenza y neumonía 34 897 En 2019 fueron 17 034	Influenza y neumonía 21 928 En 2019 fueron 14 046
6	Enfermedades del hígado 41 520 En 2019 fueron 40 578	Agresiones (homicidios) 32 147 En 2019 fueron 32 530	Enfermedades cerebrovasculares 18 091 En 2019 fueron 17 659
7	Enfermedades cerebrovasculares 37 054 En 2019 fueron 35 303	Enfermedades del hígado 30 319 En 2019 fueron 29 692	Enfermedades del hígado 11 198 En 2019 fueron 10 879
8	Agresiones (homicidios) 36 579 En 2019 fueron 36 661	Accidentes 25 371 En 2019 fueron 25 758	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas 10 062 En 2019 fueron 11 269
9	Accidentes 32 334 En 2019 fueron 33 524	Enfermedades cerebrovasculares 18 961 En 2019 fueron 17 644	Accidentes 6 942 En 2019 fueron 7 730
10	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas 21 972 En 2019 fueron 23 768	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas 11 910 En 2019 fueron 12 499	Insuficiencia renal 6 632 En 2019 fueron 6 359

■ Enfermedades del corazón ■ Diabetes mellitus ■ Tumor maligno ■ Otras enfermedades no transmisibles ■ Accidentes ■ Agresiones (homicidios) ■ Enfermedades transmisibles ■ COVID-19

Figura 2. Las 10 principales causas de muerte en México en el año 2021 reportadas por INEGI (INEGI, 2022)

La microbiota intestinal puede proveer un nuevo camino en la medicina preventiva. La medicina preventiva basada en la microbiota podría reducir el número de defunciones por año, o ser utilizada para tratar enfermedades empleando menos recursos económicos que los tratamientos convencionales. El ahorro en recursos económicos podría hacer que se destinen mayor presupuesto del sector salud para tratar enfermedades cuyo único tratamiento es la medicina curativa.

Sin embargo, se necesita una comprensión exhaustiva de la complejidad de la microbiota intestinal y las relaciones con las enfermedades. Actualmente, no existe un perfil único de microbiota considerado como saludable, ya que la microbiota tiene una diversidad dinámica. Además, las diferencias propias de cada individuo afectan la composición de la microbiota.

Existe evidencia que indica el papel terapéutico de suplementos dietéticos y sus efectos en la salud mediados por la microbiota intestinal. La Clínica Mayo de los Estados Unidos indica lo siguiente (Mayo Clinic, 2024):

“Los probióticos son alimentos o suplementos que contienen microorganismos vivos destinados a mantener o mejorar las bacterias “buenas” (microbiota normal) del cuerpo. Los prebióticos son alimentos (generalmente con alto contenido de fibra) que actúan como nutrientes para la microbiota humana. Los prebióticos se utilizan con la intención de mejorar el equilibrio de estos microorganismos. Los probióticos se encuentran en alimentos como el yogur y el chucrut. Los prebióticos se encuentran en alimentos como los granos integrales, las bananas, las hortalizas de hoja verde, las cebollas, el ajo, la soja y las alcachofas. Además, se agregan probióticos y prebióticos a algunos alimentos y están disponibles como suplementos alimentarios. Se está investigando la relación de la microbiota intestinal con las enfermedades. Los beneficios para la salud de los probióticos y prebióticos actualmente disponibles no se han probado de manera concluyente. Sin embargo, los efectos secundarios son poco frecuentes y la mayoría de los adultos sanos pueden incorporar con seguridad alimentos que contienen prebióticos y probióticos a su alimentación. Las investigaciones futuras pueden conducir a probióticos

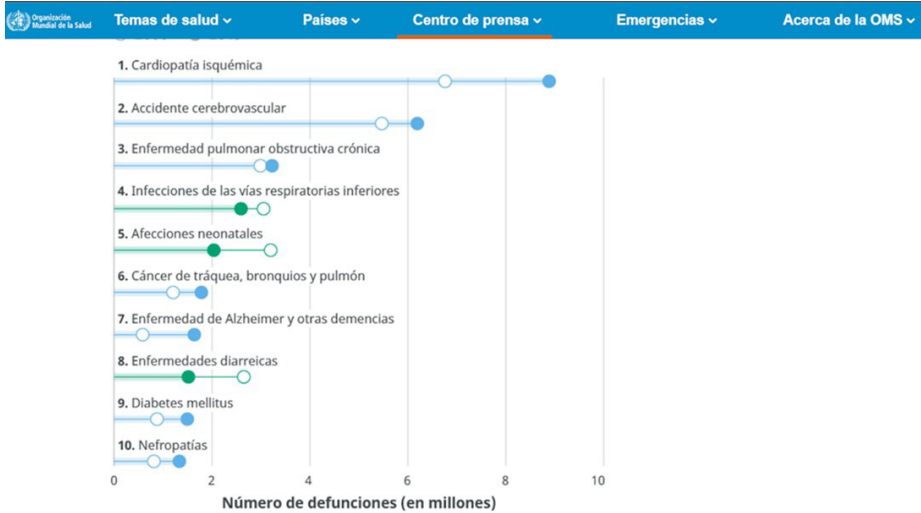


Figura 3. Las 10 principales causas de defunción reportadas a nivel mundial hasta diciembre de 2020 (OMS, 2020)

avanzados con mayor potencial para mejorar la salud.” El consumo de suplementos debe ser consultado con un médico para corroborar su bondad.

Constantemente se realizan estudios sobre trasplante de materia fecal, probióticos y prebióticos, así como de microorganismos específicos que se consideran nocivos. Sin embargo, aún faltan muchos pasos de investigación para poder modificar la microbiota intestinal de manera considerable y segura (Nagpal et al., 2014).

El trasplante de materia fecal puede tener riesgos significativos al trasplantar patógenos entre personas, con la posibilidad de que no se encuentren expresados en la persona donadora, pero que lo hagan en la persona receptora por alguna situación de inmunodeficiencia. Por otro lado, los productos probióticos en muchos países no tienen suficientes términos de calidad y seguridad alimentaria (Paule et al., 2018). Lo descrito anteriormente son limitaciones del uso de la microbiota como tratamiento.

Una alternativa, al trasplante de materia fecal y el uso de probióticos, es el uso de bacteriófagos (virus específicos que infectan bacterias). Los bacteriófagos han sido empleados como una solución de la resistencia bacteriana a antibióticos. Estos bacteriófagos podrían utilizarse como moduladores artificiales de la microbiota intestinal. Estos virus podrían ser “entrenados” para atacar específicamente a microorganismos patógenos o bien, reducir la población de ciertas bacterias no deseadas con el fin de modular y reestructurar la microbiota (Paule et al., 2018).

Una publicación mencionada en el primero de estos tres artículos señala (Oseni et al., 2023):

“El papel del microbioma (o la microbiota) humano(a) en la salud está surgiendo y ganando gradualmente atención en el mundo científico por su impacto en la homeostasis, el

metabolismo, la inflamación, las enfermedades, la inmunidad, la hematopoyesis, las funciones neurológicas y cognitivas [72,77,78] (Se encuentran citadas al final de las referencias). El microbioma humano es la acumulación de genes y genomas microbianos en el cuerpo y la suma de todas las microbiotas que residen en o dentro de los tejidos humanos, incluidos los biofluidos, en las proximidades de los sitios anatómicos en los que residen [79]. La naturaleza de la microbiota en los distintos tejidos y órganos del cuerpo se ha asociado con el estado de salud del paciente y podría clasificarse como microbioma bueno o microbioma malo (Figuras 4a,b).”

“Los órganos con un buen microbioma tienen un ecosistema microbiano que exhibe simbiosis para prevenir el crecimiento excesivo de organismos patógenos que podrían causar enfermedades, mientras que ocurre lo contrario con los órganos con un mal microbioma. La composición de la microbiota (virus, bacterias, arqueas, hongos, bacteriófagos y protozoarios específicos de un lugar o hábitat particular del cuerpo en cada tejido humano) varía debido a varios factores, incluidos factores genéticos, la colonización durante la concepción, el método de parto al nacer, el estilo de vida del hospedero o anfitrión, la exposición a antibióticos, medicamentos, la ingesta dietética, las creencias culturales y las enfermedades [80]. La disbiosis microbiana se produce por desequilibrios en la dinámica de la microbiota de los tejidos, provocados por factores internos y externos, como la exposición a agentes químicos, cambios en la dieta o el estilo de vida, el tabaquismo, el envejecimiento y los desequilibrios hormonales, entre otros. La dinámica de la comunidad de microbiota de cada tejido fluctúa según los cambios ambientales que ocurren en el tejido específico en el que residen los microorganismos [81]. Massari et al. (2019) observaron una disparidad relacionada con el sexo en la microbiota urinaria. Observaron una gran abundancia de *Lactobacillus* y *Gardnerella* en las mujeres, mien-

tras que *Corynebacterium*, *Staphylococcus* y *Streptococcus* son la microbiota urinaria más abundante en los hombres [81].”

“La evidencia de una gran cantidad de estudios indica que los microorganismos patógenos son responsables de más del 20% de los casos de cáncer [82,83]. En algunos casos, se demostró que la microbiota influye en el desarrollo del cáncer al modular las señales de inflamación e inducir inestabilidad genómica de las células hospederas o anfitrionas [84,85]. En sus estudios, ambos grupos de investigación proporcionaron evidencia fundamental para demostrar que la microbiota intestinal trasplantada puede influir en el desarrollo del

cáncer y que la microbiota de ratones podría manipularse para favorecer el desarrollo de tumores mediante disbiosis microbiana. En el estudio de Zackular et al. (2013), se intervinieron ratones libres de gérmenes con microbiota intestinal de ratones donantes con tumores y los efectos se compararon con la microbiota intestinal de ratones sanos sin tumores. Los ratones convencionalizados con microbiota mostraron un aumento del doble en la carga/desarrollo tumoral en relación con aquellos que recibieron el trasplante de microbiota intestinal de ratones donantes sanos. Dado que la glándula prostática se encuentra próxima a la vejiga y al tracto urinario, muchos estudios han propuesto que

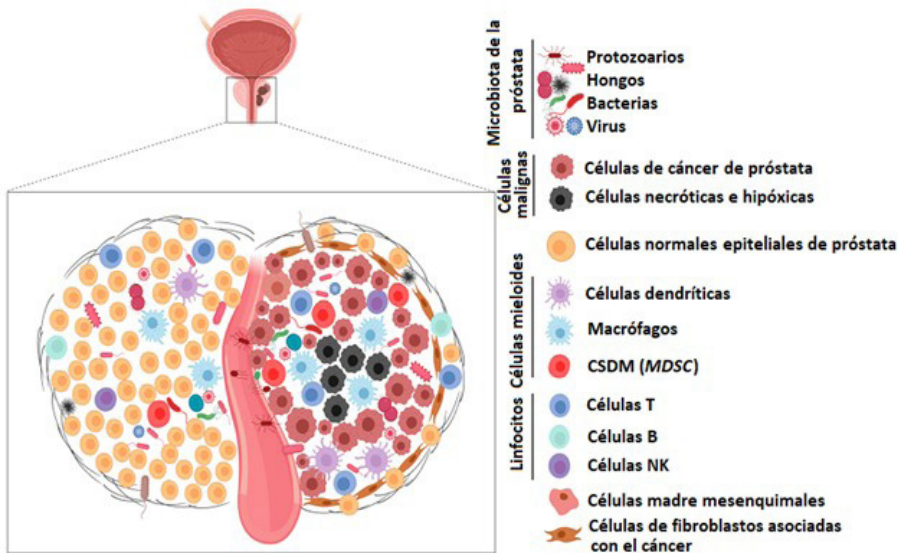


Figura 4a. Ilustración del microambiente de un tumor de próstata mostrando sus subpoblaciones y microbiota donde CSDM son células supresoras derivadas de mieloides [Creada por los autores con Biorender.com]

(traducida de Oseni et al., 2023)

“Utilizando pirosecuenciación ultraprofunda, Cavarretta et al. (2017, 2018) descubrieron que la abundancia microbiana de algunas especies de bacterias es específica del tumor y puede variar entre las diferentes zonas arquitectónicas del órgano que alberga el tumor [87]. En su estudio, se evaluó la abundancia microbiana relativa de muestras de tejido prostático tumoral, no tumoral y peritumoral recolectadas de 16 pacientes caucásicos con cáncer de próstata después de una prostatectomía radical y se encontró que difería entre las zonas de transición y periférica de la próstata [88]. El filo dominante identificado fue Actinobacteria, grampositiva, mientras que los géneros más abundantes fueron *Propionibacterium*, seguido de Firmicutes y Proteobacteria en los tres tipos diferentes de muestras de tejido prostático analizados. Sin embargo, *Staphylococcus* spp. fue común en los tejidos tumorales y peritumorales en comparación con las muestras de tejido no tumoral [88]. Además, los hombres con cáncer de próstata con biopsia positiva tienen una mayor proporción de bacterias que a menudo se asocian con infecciones urogenitales, como ETS o enfermedades transmitidas sexualmente (STDs, sexually transmitted diseases) e ITU o infecciones del tracto urinario (UTIs, urinary tract infections), en comparación con los sujetos con biopsia negativa [60]. Se ha informado de una gran abundancia de bacterias, como *Varibaculum cambriense*, *Streptococcus anginosus*, *Anaerococcus obesiensis*, *Actinobaculum schaalii*, *Anaerococcus lactolyticus* y *Propionimicrobium lymphophilum*, en biopsias de tejido prostático [60]. Se informó que *Mycoplasma genitalium* era común en pacientes con cáncer de próstata en relación con los pacientes con hiperprostatia benigna (BPH benign prostatic hyperplasia) [89]. En pacientes con cáncer de próstata, las bacterias asociadas con las vías del metabolismo de los carbohidratos también eran abundantes, mientras que las bacterias asociadas con el folato, la riboflavina y la biotina eran menos abundantes [90].

... La disbiosis microbiana se ha relacionado

con varias enfermedades y se ha informado que es responsable de respuestas mixtas en función del paciente a diferentes estrategias terapéuticas, incluidas la radioterapia, la quimioterapia, la fitoterapia y la inmunoterapia [96]. Se ha sugerido una gran cantidad de mecanismos que causan disbiosis microbiana (microbioma deficiente) que podría conducir al desarrollo y la progresión del cáncer de próstata (Figura 4b). Una de las hipótesis notables es que la disbiosis microbiana fomenta la abundancia de microbios patógenos, lo que resulta en inflamación crónica y asalto de citocinas. Esto conduce a la sobreproducción y sobreexpresión de oncoproteínas, metabolitos oncogénicos y productos de estrés oxidativo que predisponen al desarrollo y la supervivencia del cáncer. Los autores observaron que los ratones infectados con *E. coli* desarrollaron prostatitis bacteriana tanto aguda como crónica, mientras que los ratones de control que recibieron solución salina amortiguada con fosfatos (PBS, phosphate buffered saline solution) no tuvieron infecciones ni inflamación de próstata. El resultado de su estudio sugirió que la dosis, la infectividad y la duración de la infección con el patógeno determinan el grado de carcinogénesis impulsada por la inflamación crónica. Por ejemplo, en su estudio, los ratones infectados durante 5 días mostraron signos de inflamación aguda con infiltración de neutrófilos y restos necróticos epiteliales en el lumen glandular prostático, mientras que los ratones infectados durante 12 semanas mostraron evidencia de inflamación crónica con infiltrados inflamatorios densos en el estroma. El epitelio prostático en esta etapa mostró diversos grados de hiperplasia atípica con aumento de las capas de células epiteliales y atipia citológica. Sin embargo, a las 26 semanas de infección, se observó una displasia pronunciada y reactiva en los ratones. Las lesiones observadas en los órganos de la próstata de los ratones se parecen tanto a la neoplasia intraepitelial prostática (PIN, prostatic intraepithelial neoplasia) como a la displasia de alto grado. Este hallazgo [97]

es uno de los muchos estudios que sugieren una posible conexión entre la inflamación crónica y la neoplasia prostática; este estudio mostró en particular que la inflamación crónica promueve la atipia glandular prostática focal. En general, estos hallazgos proporcionan evidencia para respaldar la proposición de que la dinámica molecular y microbiana de la próstata, así como del intestino, influyen en el desarrollo, la progresión y la respuesta al tratamiento de los tumores de próstata. Si bien es más fácil concluir que los cambios en la abundancia microbiana de la microbiota prostática contribuyen a la progresión del cáncer, existe la posibilidad de que su relación sea simbiótica, en la que las células tumorales experimentan una reprogramación metabólica para inducir cambios en su microambiente con el fin de estimular el crecimiento de microbios promotores de tumores. Un ejemplo es una mayor abundancia de Lactobacillales o bacterias de ácido láctico (LAB, lactic acid bacteria), incluidas bacterias del género *Lactobacillus*, *Aerococcus*, *Enterococcus*, *Leuconostoc*, *Streptococcus*, *Carnobacterium*, *Tetragenococcus*, *Vagococcus*, *Sporolactobacillus*, *Weissella*, *Oenococcus* y *Pediococcus* alrededor de los sitios tumorales [98]. Estos microorganismos tienen una mayor tolerancia al pH bajo o la naturaleza ácida del microambiente tumoral y podrían sobrevivir a otros no LAB en el entorno tumoral. La presencia de la microbiota y el entorno con exceso de lactato puede proporcionar mecanismos de señalización que favorezcan la producción de más factores promotores de tumores. Si bien esto sigue siendo una hipótesis y muy discutible, otros estudios han sugerido que la presencia de LAB puede tener efectos anti-tumorales en el cáncer colorrectal [99,100]. Se necesitarán más estudios para confirmar esta hipótesis, especialmente en el caso de los tumores de próstata” (Oseni et al., 2023).

“El término ‘stemness’ se utiliza para describir la naturaleza fenotípica y las características funcionales de las células pluripotentes, similares a células madre y progenitoras capaces

de experimentar autorrenovación, proliferación y transdiferenciación a través de un proceso conocido como plasticidad [257]. Es importante destacar que el carácter de ‘stemness’ es una característica indispensable de las células troncales o madre cancerosas, CSC, que se ha confirmado *in vitro* e *in vivo*. Se han adoptado varios marcadores basados en células para identificar, aislar y diferenciar las células madre cancerosas del cáncer de próstata, PCSC, de otras subpoblaciones tumorales [258]. Las PCSC se pueden aislar de muestras de tumores de próstata y líneas celulares a través de técnicas de clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS, fluorescence activated cell stem) y clasificación de células activadas por magnetismo (MACS, magnetism activated cell stem) [259]. Los marcadores de CSC comúnmente utilizados son CD44, CD133, integrina 21 y CD24, entre otros [260]. La combinación de dos o más de estos marcadores es más precisa y eficiente para identificar y aislar poblaciones de PCSC y progenitores. Por ejemplo, un estudio mostró que las PCSC CD133+ aisladas de tejidos de CaP también muestran una mayor expresión de integrina 1 e integrina 21 [256]. En otro estudio, se identificaron PCSC supuestamente en tumores primarios de próstata utilizando una combinación de marcadores celulares: CD44+/ 21high/CD133+ [261]. Curiosamente, se descubrió que las células madre que expresaban CD44+/ 21high/CD133+ mostraban una mayor tumorigénesis y autorrenovación en relación con las células CD44-/ 21low/CD133-. Sorprendentemente, también se aislaron PCSC formadoras de esferas no adherentes con fenotipos CD44+/ 21high/CD24+ de líneas celulares sensibles a los andrógenos (AR+) y CRPC (AR-) cultivadas en medios sin suero y matriz Matrigel reducida en factores de crecimiento. Se demostró que presentan una tumorigenicidad mejorada *in vivo* [252]” (Oseni et al., 2023).

Finalmente, Oseni et al. (2023) proponen un posible esquema de curación para pacientes con cáncer de próstata (Figura 5).

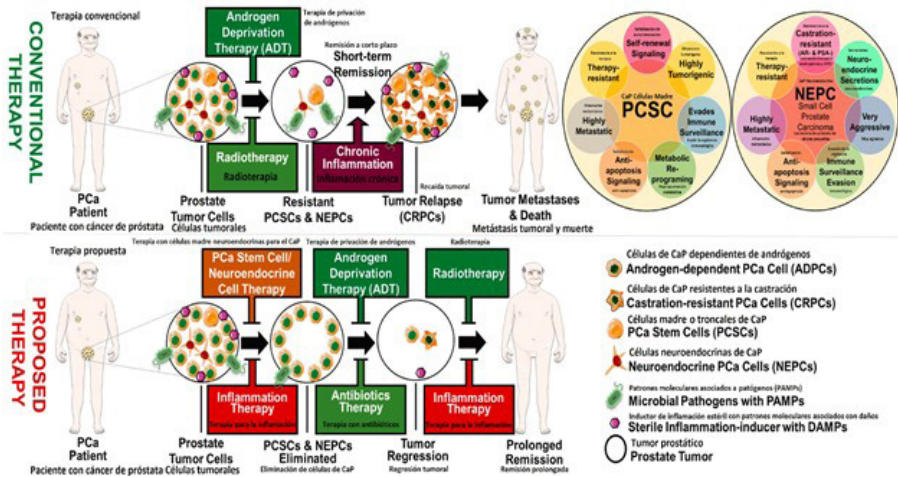


Figura 5. Imagen ilustrativa que sirve para demostrar de forma esquemática de una de las posibles estrategias terapéuticas novedosas que podrán explorarse para el tratamiento del cáncer de próstata, CaP, provocado por inflamación crónica, como se prevé en el laboratorio de los autores (Oseni et al., 2023)

[Completado con algunas publicaciones: Chandrasekar et al., 2015; Harguindey, 2004; López-Marín y Valdemar-Aguilar, 2020; Pedroza-Pacheco et al., 2013; Scrimini et al., 2015; Torres-Pérez, 2021; Yamada y Beltrán, 2021]

Estas Figuras 4b y 5 presentan un acercamiento a un enorme problema, el cáncer de próstata. Es una interesante propuesta que debería ser estudiada por oncólogos para alargar la vida de las personas que sufren de esta afección maligna.

Otra visión de esta misma afección viene dada por Kustrimovic et al. (2023), en el segundo artículo, quienes señalan en su resumen cuestiones que complementan lo señalado en el artículo anterior (Oseni et al., 2023):

“Desde la creación del Proyecto del Microbioma Humano, han surgido cada vez más pruebas del papel del microbioma en la salud y la enfermedad humanas. Estudios recientes sugieren que las alteraciones en la composición de la microbiota (disbiosis) pueden desempeñar un papel esencial en la aparición, el desarrollo y el pronóstico del cáncer de próstata (CaP), que sigue siendo la segunda neoplasia maligna masculina más frecuente en todo el mundo. Los avances actuales en tecnologías biológicas,

como la secuenciación de alto rendimiento, la transcriptómica y la metabolómica, han permitido la investigación sobre la firma del microbioma intestinal, urinario e intraprostático y la correlación con la inflamación local y sistémica, la respuesta inmunitaria del huésped y la progresión del CaP. Varias especies microbianas y sus metabolitos facilitan la insurgencia del CaP a través de la mutagenesis mediada por genotoxinas o impulsando la inflamación que promueve el tumor y la inmunovigilancia disfuncional. Sin embargo, el impacto del microbioma en el desarrollo, la progresión y la respuesta al tratamiento del CaP es complejo y debe comprenderse por completo. Esta revisión aborda el conocimiento actual sobre la interacción huésped-microorganismo y el riesgo de cáncer de próstata, y brinda información novedosa sobre los mecanismos del microbioma intraprostático, intestinal y urinario que conducen a la carcinogénesis del cáncer de próstata y la respuesta al tratamiento. En este artículo, se brinda una descripción detallada de los

cambios en la dieta, el microbioma intestinal y los enfoques terapéuticos emergentes relacionados con el microbioma y el cáncer de próstata. Una mayor investigación sobre el microbioma relacionado con la próstata y ensayos clínicos a gran escala que prueben la eficacia de los enfoques de modulación de la microbiota pueden mejorar los resultados de los pacientes y, al mismo tiempo, llenar el vacío en la literatura sobre las interacciones mecánicas entre microorganismos, células cancerosas y sistemas inmunitarios.”

Y, en el tercer artículo, de Faustino-Rocha et al. (2023), se plantearon como pregunta de investigación qué modelos están disponibles para el estudio y la deseable solución del cáncer del que causó 10 millones de decesos en 2020 (1 de cada 6 personas fallecidas fue por esta causa) según la OMS (WHO, 2020) [22]. Obviamente, hay muchos diferentes tipos de cáncer y se plantea en la sociedad realizar investigación para diseñar mejores estrategias de diagnóstico temprano, un mejor método de tratamiento que involucre una mejor calidad de vida y supervivencia de los pacientes. Hay modelos *in vitro* e *in vivo*. Y, los autores seleccionaron el estudio del cáncer de próstata, CaP, usando modelos *in vivo* (iniciados con ratas inyectadas con benzopireno en la próstata en 1937 que no desarrollaron metástasis [23]. En 1945 se usó otra estirpe de ratas [24] que ya tuvo metástasis en huesos. El status actual tiene una incidencia del 100% en tumores garantizados y sensibles a los andrógenos (54). Con el nivel de conocimiento de siglo XXI, los avances en el estudio del CaP utilizando modelos 3D y de órgano en chip han sido pocos y necesitan más investigación y mayor financiación. Su segundo objetivo fue estudiar las terapias que se han desarrollado en el mundo. Existe una variedad de enfoques que deben considerarse, que incluyen vigilancia activa, espera vigilante, cirugía, radiación, quimioterapia, terapia hormonal e inmunoterapia (55, 57) (Figura 2). Todos estos enfoques se pueden utilizar solos o en combinación.

“La vigilancia activa consiste en el seguimiento del cáncer mediante análisis de sangre, análisis de sangre de PSA y examen rectal digital. Además, se pueden realizar biopsias de próstata y pruebas de imagen. Esta estrategia se aplica generalmente a pacientes con cáncer de próstata localizado y bajo riesgo de que el cáncer crezca o se propague fuera de la próstata. La espera vigilante se utiliza en pacientes con enfermedad de bajo riesgo y de crecimiento lento, pacientes con otras enfermedades y aquellos con una expectativa de vida limitada. Por lo general, no se realizan pruebas de rutina en estos pacientes [55, 57]. Existen diferentes abordajes quirúrgicos, según el estadio de la enfermedad y el estado del paciente. La prostatectomía radical, por laparoscopia o asistida por robot, extirpa toda la glándula prostática y las vesículas seminales [58]. La resección transuretral de la próstata se realiza para extirpar la parte interna de la próstata que rodea la uretra y aliviar la dificultad para orinar [59]. Las técnicas mínimamente invasivas, con incisiones mínimas o utilizando instrumentos diminutos en la uretra, se utilizan cada vez más para tratar el cáncer de próstata o aliviar los síntomas. La radioterapia en el cáncer de próstata incluye, por ejemplo, la radioterapia externa, la braquiterapia o el uso de radiofármacos. Los radiofármacos son una terapia emergente contra el cáncer que administra radioterapia directamente a las células cancerosas [60]. Específicamente en el conjunto del cáncer de próstata, a finales de marzo de 2022 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el 177Lu-PSMA-617 para tratar a pacientes con cáncer de próstata metastásico que han sido tratados con inhibidores de la vía del receptor de andrógenos (AR) y quimioterapia basada en taxanos [61]. Este fármaco combina un compuesto de focalización con un radioisótopo terapéutico. Después de su administración, se une a las células del cáncer de próstata que expresan el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA), una proteína transmembrana y,

una vez unido, las emisiones del radioisótopo dañan las células tumorales alterando su capacidad de replicarse y desencadenando la muerte celular [62-64]. La hormonoterapia es una de las áreas más avanzadas en las que se han desarrollado nuevos fármacos, como la apalutamida y la darolutamida. La apalutamida, un inhibidor de la señalización de los andrógenos, ha sido estudiada y fue aprobada por la FDA en 2018 y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2019 [65-67]. Se utiliza para tratar el cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico [CRPCa] y el PCa metastásico sensible a las hormonas en combinación con la terapia de privación de andrógenos [65]. La darolutamida es un inhibidor del receptor de andrógenos utilizado en el tratamiento del CRPCa no metastásico en combinación con cirugía o castración médica, aprobado en EE. UU. en 2019 y en la Unión Europea en 2020 [68-71].” (Faustino-Rocha et al., 2023)

“Otra terapia emergente para el cáncer de próstata se denomina electroporación focal irreversible. Esta tecnología utiliza una corriente eléctrica directa de bajo voltaje que daña permanentemente la membrana celular y conduce a la muerte celular, preservando las estructuras prostáticas circundantes [72-74]. La selectividad tisular, la toxicidad reducida en las estructuras anatómicas vitales que rodean las lesiones prostáticas y la preservación de las funciones urinarias y sexuales son las principales ventajas de esta técnica [75]. Además, esta técnica es mínimamente invasiva en contraste con otras terapias, permite precisión en la focalización de las células cancerosas y el tiempo de recuperación es corto [74, 76]. Sin embargo, esta técnica aún se encuentra en una etapa temprana de desarrollo y aún no hay muchos estudios científicos que la comparen con enfoques más tradicionales, pero los resultados parecen prometedores [74, 77-79]. La inmunoterapia es una terapia prometedora para el cáncer de próstata que utiliza el propio sistema inmunológico

de los pacientes para reconocer y matar las células cancerosas. Sipuleucel-T, una vacuna basada en células, es la única inmunoterapia aprobada por la FDA para el cáncer de próstata resistente a la castración asintomático o mínimamente sintomático [80, 81]. Sin embargo, todavía no está disponible en Europa [82, 83]. El tratamiento implica el uso de células inmunes del paciente estimuladas para dirigirse al antígeno fosfatasa ácida prostática [80]. Otras terapias de vacunas se están probando en ensayos clínicos, como Prostavac [84]. Los inhibidores de puntos de control inmunitarios son otro tipo de inmunoterapia que bloquea la unión de las proteínas de puntos de control con sus proteínas asociadas, lo que permite que el sistema inmunitario, es decir, las células T, ataquen y destruyan las células cancerosas. Pembrolizumab es un fármaco que se dirige a la vía PD-1/PD-L1 y es el único aprobado por la FDA para el cáncer de próstata avanzado que presenta alta inestabilidad de microsatélites, deficiencia en la reparación de desajustes del ADN o alta carga mutacional tumoral [85-87]. Hay más estudios en curso y ensayos clínicos con estos fármacos inhibidores de puntos de control inmunitarios, pero cuyos resultados aún no permiten su aprobación por las autoridades competentes y su comercialización [88-91].” (Faustino-Rocha et al., 2023).

“Los modelos animales han sido vitales para el descubrimiento, desarrollo y aprobación de nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer, al permitir evaluar su seguridad, toxicidad, farmacodinámica, farmacocinética y eficacia. Determinar la eficacia y la seguridad es fundamental durante las fases iniciales del descubrimiento y desarrollo de fármacos y, en última instancia, para su aprobación y comercialización. Algunos de los medicamentos aprobados por la FDA o la EMA, y enumerados anteriormente, se probaron en modelos de roedores [92-102].” Estos investigadores concluyeron lo siguiente: “Los investigadores deben elegir

cuidadosamente los modelos para cualquier ensayo determinado, teniendo en cuenta el objetivo del estudio, los costos asociados y las ventajas y desventajas de cada modelo. Aunque hay varios modelos disponibles para estudios de CaP, los modelos de roedores siguen siendo los más utilizados. A pesar de sus desventajas, los modelos de ratas han proporcionado una gran cantidad de información sobre la biopatología del CaP, lo que ha permitido una mejor comprensión de la enfermedad y ha permitido desarrollar terapias más eficaces. El modelo inducido químicamente y por la hormona CaP es muy complejo y requiere mucho tiempo y trabajo, pero induce con éxito el desarrollo de tumores de CaP dependientes de hormonas e histológicamente similares a los desarrollados por los hombres, lo que permite la traducción de datos. Sin duda, en el futuro los modelos animales seguirán siendo una herramienta fundamental en el estudio del CaP y en el desarrollo de nuevas aproximaciones terapéuticas, ya que sólo los animales de laboratorio permiten el estudio de varias variables simultáneamente.” (Faustino-Rocha et al., 2023).

Antes de entrar en materia sobre los probióticos y prebióticos se presenta un pequeño resumen de un artículo sobre las causas de la hipertensión (Gutiérrez et al., 2019). Su investigación resumida es la siguiente:

“La resistencia a la insulina desempeña un papel clave en la patogenia de la diabetes tipo 2 y también está relacionada con otros problemas de salud como la obesidad, la hipertensión y el síndrome metabólico. El desequilibrio entre las acciones vasculares de la insulina a través de las vías de señalización de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) durante los estados de resistencia a la insulina da como resultado una alteración de las vías endoteliales PI3K/eNOS y un aumento de las vías MAPK/endotelina 1, lo que conduce a una disfunción endotelial y

una vasoconstricción anormal (hipertensión). ... Estas quinzas representan objetivos farmacológicos potenciales en patologías asociadas a disfunción vascular y manejo anormal de Ca^{2+} ... agrupadas en el llamado síndrome metabólico (Ford, 2005), ... en las que estas vías de señalización están profundamente deterioradas. ... Se evaluaron las respuestas al $CaCl_2$ en arterias activadas con fenilefrina (PE) y mantenidas en una solución libre de Ca^{2+} , en ausencia y presencia del antagonista selectivo de los canales de Ca^{2+} de tipo L nifedipina, ácido ciclopiazónico (CPA) para bloquear la liberación intracelular de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (SR) o inhibidores específicos de PI3K, ERK-MAPK o PKC. ... Tanto la $[Ca^{2+}]_i$ como las respuestas contráctiles fueron inhibidas por nifedipina mientras que CPA abolió la movilización intracelular de Ca^{2+} y redujo modestamente la entrada de Ca^{2+} sugiriendo que la vasoconstricción 1-adrenérgica depende en gran medida de la afluencia de Ca^{2+} a través del canal de Ca^{2+} de tipo L y en menor medida a través de los canales de Ca^{2+} operados por depósito. La inhibición de ERK-MAPK no alteró la movilización intracelular de Ca^{2+} pero redujo en gran medida la entrada de Ca^{2+} de tipo L provocada por PE sin alterar la vasoconstricción. La resistencia a la insulina desempeña un papel clave en la patogénesis de la diabetes tipo 2 y también se asocia a otras anomalías metabólicas y cardiovasculares como la obesidad, la dislipidemia y la hipertensión.”

Esta contribución es interesante porque está ligada al primer artículo en su Figura 4b (Oseni et al., 2023). Se llama ‘TLR4 en la encrucijada de los nutrientes, la microbiota intestinal y la inflamación metabólica’ (Velloso et al., 2015):

“La obesidad se acompaña de la activación de una actividad inflamatoria de bajo grado en tejidos metabólicamente relevantes. Los estudios han demostrado que la resistencia a la insulina asociada a la obesidad resulta de la focalización inflamatoria y la inhibición de proteínas clave de la vía de seña-

lización de la insulina. Se han identificado al menos tres mecanismos aparentemente distintos (estrés del retículo endoplásmico, activación del receptor tipo toll (TLR) 4 y cambios en la microbiota intestinal) como desencadenantes de la inflamación metabólica asociada a la obesidad; Por lo tanto, se espera que representen objetivos potenciales para el tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades. Aquí, revisamos los datos que colocan a TLR4 en el centro de los eventos que conectan el consumo de grasas dietarias con la inflamación metabólica y la resistencia a la insulina. Los cambios en la microbiota intestinal pueden conducir a una menor integridad de la barrera intestinal, lo que lleva a una mayor fuga de lipopoliglúcidos y ácidos grasos, que pueden actuar sobre TLR4 para activar la inflamación sistémica. Los ácidos grasos también pueden desencadenar estrés del retículo endoplásmico, que puede ser estimulado aún más por la comunicación cruzada con TLR4 activo. Por lo tanto, los datos actuales respaldan una conexión entre los tres desencadenantes principales de la inflamación metabólica, y TLR4 surge como un vínculo entre todos estos mecanismos.” (Velloso et al., 2015).

Esto indica que no solamente participan receptor tipo Toll TLP 4 en el cáncer de próstata sino también en la resistencia a la insulina con la microbiota.

Inmunomodulación con probióticos y prebióticos

Considerando positiva la importancia del consumo de *Lactobacillus* para revertir la disbiosis intestinal ya que hace veinte años se consideró como una señal de posible disbiosis intestinal una proporción baja de estas bacterias (Hart et al., 2004), existen microorganismos de la microbiota intestinal que tienen efectos inmunomoduladores y, concretamente, bacterias ácido-lácticas, como propusieron Hart et al. (2004). Estos autores plantearon que el con-

sumo de *Lactobacillus* ayudaba en la disminución de células T citotóxicas y la respuesta de células B, impulsada por Th1.

Ezendam et al. (2006) realizaron estudios con el consumo de *Lactobacillus casei* Shirota, Durante 8 días suministraron a ratones con *Lactobacillus casei* Shirota. Después de la eutanasia se realizaron observaciones en el bazo, el timo y los ganglios linfáticos mesentéricos. Los resultados mostraron que los órganos de los ratones que consumieron *Lactobacillus* perdieron algo de masa. Sin embargo, esta pérdida no fue estadísticamente significativa. La única excepción fue el bazo. Este órgano presentó un aumento ligero. Este cambio pudo deberse al aumento de la producción de células. Los efectos inmunomoduladores del consumo de *Lactobacillus casei* Shirota en ratones fueron muy sutiles. La posible explicación es que los efectos de modulación dependen del estado inmune de las ratas. Los efectos positivos inmunomoduladores causados por *Lactobacillus casei* se aprecian mejor en individuos que están teniendo un desequilibrio Th1/Th2 y no en ratas sanas (Ezendam et al., 2006).

Otros problemas de salud en ratas Wistar muestran efectos más significativos al consumir probióticos como se observó en el estudio de Messori et al. (2013). En este estudio se alimentaron a ratas Wistar con probióticos (*Bacillus subtilis*) durante 44 días. A estas ratas se les indujo periodontitis mediante una ligadura de algodón en los dientes. Esta enfermedad es una infección en las encías, la cual daña el tejido blando y destruye el hueso que sostiene los dientes. Tras el consumo de 30 días de *Bacillus subtilis* se observó que las ratas con periodontitis redujeron su pérdida ósea (contra un control con periodontitis sin consumo de probióticos). Se cree que lo anterior es debido a la reducción de algunas citocinas proinflamatorias, activación de macrófagos y natural killers, NK, estimulación de producción de glóbulos blancos y estimulación de células dendríticas (presentadoras de antígenos). Este

tipo de respuesta de modulación reacciona de modo similar al de la infección de las encías, pero sin generar la destrucción periodontal, siendo un efecto benéfico en la modulación inmune (Messora et al., 2013). Además, este estudio confirmó que la periodontitis afecta la estructura intestinal, por lo que, en conjunto con las respuestas inflamatorias, generan aún más evidencia de la respuesta inmunomoduladora de los probióticos. Una posible explicación es que el consumo de probióticos mejora la microbiota intestinal, desplazando microorganismos patógenos y por consiguiente limitando la respuesta inmune del intestino, consiguiendo una modulación benéfica en las enfermedades en las que la inflamación sistémica se vuelve un problema (Messora et al., 2013).

Delgado-Venegas (2018) probó 2 cepas de *Lactobacillus lactis*, una cepa silvestre y una cepa recombinante (cepa bacteriana con ADN externo añadido con el fin de otorgarle una nueva capacidad de expresión genética) que secreta IL-22, Interleucina 22, con el fin de expresar mayormente el receptor de IL-22 en el intestino en un modelo de fibrosis hepática (enfermedad que genera una cicatrización en el tejido del hígado, generando un flujo sanguíneo reducido y la pérdida de la función tisular del mismo) de ratas Wistar. Esta fibrosis fue inducida con CCl4 y se utilizó el probiótico como un tratamiento preventivo. Como resultado se observó que ambas cepas disminuyeron el daño en el hígado ocasionado por la fibrosis hepática, pero sin una recuperación completa, aunque con una mejora considerable del parénquima (término histológico que hace referencia a las células esenciales de un órgano, en este caso el hígado). También se observó la disminución de los niveles de expresión de la citocina proinflamatoria IL-1, la citocina fibrogénica TGF- y el colágeno a nivel hepático. Estas observaciones fueron realizadas mediante estudios histológicos. Todos estos resultados muestran que el consumo de probióticos (*Lactobacillus lactis*) tiene efecto inmunomodulador en modelos animales con una enfermedad proinflamatoria. La IL-22 es una interleucina producida principal-

mente por células T activadas y células NK, y se crea como una reacción defensiva a infecciones o lesiones causadas por agentes químicos o físicos. La cepa recombinante al producir IL-22 brinda una protección extra a tejidos epiteliales como los de pulmón, intestino, hígado, etc. (Delgado-Venegas, 2018). También se ha estudiado el efecto de los probióticos efecto sobre la estimulación del sistema inmune en los casos en los que este se encuentra suprimido en algún grado (Delgado-Venegas, 2018). Otros autores también estudiaron a esta citocina IL-22 (Yamamoto-Furusho et al., 2016), la cual muestra algunos polimorfismos que han sido asociados con procesos inflamatorios, como artritis reumatoide y psoriasis vulgar.

Ruiz-Iglesias et al. (2020) detallaron los cambios que el ejercicio agotador puede presentar en ratas de estirpe Wistar a mediano plazo. Los autores mencionan que el ejercicio agotador altera funciones inmunológicas y gastrointestinales, especialmente las asociadas al tejido linfóide asociado con mucosas. Esto se observó en ratas Wistar que fueron sometidas a un entrenamiento de alta intensidad (corriendo en una cinta rodante) durante 5 días a la semana, por 5 semanas. Las ratas que realizaron ejercicios extenuantes mostraron un cuerpo más largo, un aumento de masa magra y un menor consumo de alimento. Lo anterior indica una mayor eficiencia alimentaria que los animales sedentarios (control). Se monitoreó el tejido linfóide asociado con mucosas mediante los niveles de secreción de IgA. Se observó un descenso de IgA en todo el tejido de la glándula salival submaxilar (Ruiz-Iglesias et al., 2020). El estudio mostró un deterioro de la expresión de algunas proteínas de la unión estrecha (componentes de las uniones célula-célula que forman una barrera), lo cual puede explicar el aumento de la permeabilidad intestinal. También se observaron modificaciones en las secreciones del ganglio linfático mesentérico mostrando modificaciones en la función y composición de los linfocitos, reduciendo su capacidad de proliferación y potenciando la secreción de interferón- ν . Esto muestra que el ejercicio intenso aún sin agota-

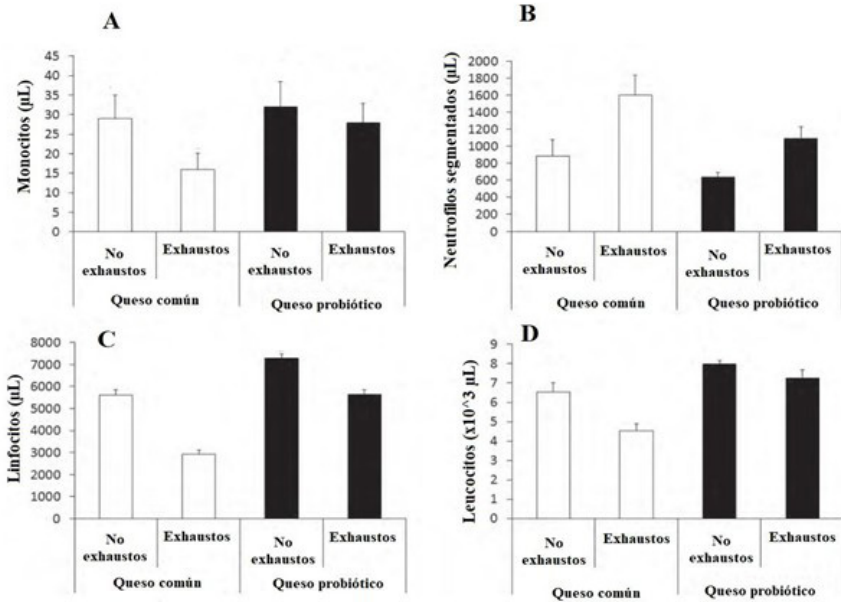


Figura 6. Comparación de la cantidad de: (A) Monocitos, (B) Neutrófilos, (C) Linfocitos y (D) Leucocitos de ratas que consumieron queso común y queso con probiótico (modificado de Lollo et al., 2012)

miento altera el tejido linfoide asociado con el intestino, la mucosa y la barrera epitelial del intestino (Ruiz-Iglesias et al., 2020).

Lollo et al. (2012) estudiaron el efecto del consumo de probióticos sobre los efectos ocasionados del ejercicio físico intenso, empleando ratas Wistar distribuidas en 4 grupos, 2 con probiótico y 2 sin probiótico durante 14 días. Posteriormente, un grupo sin probiótico y uno con probiótico fueron sometidos a ejercicio físico intenso durante 2 horas y los otros dos grupos (uno con y otro sin probióticos) fueron los controles sin ejercicio extenuante. El ejercicio intenso da como resultado un aumento en el estrés que provoca inmunosupresión en atletas (Lollo et al., 2012). El grupo con probióticos consumió un queso brasileño que contiene *Lactobacillus acidophilus* LA14 y *Bifidobacte-*

rium longum BL05. En contraste, el grupo sin probióticos consumió un queso que no contenía las bacterias previamente mencionadas. Tras el agotamiento físico las ratas tuvieron una eutanasia humanitaria y se midieron diversos metabolitos en sangre, así como la cantidad de monocitos, linfocitos, recuentos de neutrófilos y leucocitos. El resultado de estas mediciones tras el ejercicio exhaustivo fue una disminución significativa en los recuentos de monocitos en las ratas que no consumieron queso probiótico. En las ratas que consumieron queso con probióticos hubo una disminución menor (22 contra 48% el grupo que consumió queso común) (Lollo et al., 2012) (ver Figura 6).

La disminución de neutrófilos y la elevación de linfocitos es una relación que se ha propuesto como un indicador rápido de estrés, tensión

y estado inflamatorio. En este estudio las ratas alimentadas con queso con probióticos y que hicieron ejercicio tienen una proporción de neutrófilos/linfocitos 2.2 veces mayor en comparación con el grupo que no hizo ejercicio, mientras que las ratas alimentadas con queso común y que hicieron ejercicio tuvieron una proporción 3.5 veces mayor. Lo deseable es que la proporción de neutrófilos/linfocitos sea baja ya que una proporción elevada indica estrés. Por lo tanto, la ingestión de probióticos fue capaz de aumentar los niveles de antioxidantes del plasma, neutralizando especies reactivas de oxígeno. Además los probióticos generan inmunomodulación con el sistema inmune gastrointestinal (Lollo et al., 2012).

La idea principal del consumo de prebióticos es promover el crecimiento de la proporción de microorganismos benéficos dentro de la microbiota intestinal; es decir, no se trata solamente del consumo de probióticos sino del consumo de componentes alimentarios que favorezcan el crecimiento natural de los probióticos (Addou et al., 2015). Estos autores alimentaron ratas Wistar durante 14 días con solución salina como control y con solución de oligoglúcidos. Al observar las poblaciones bacterianas de las heces se apreció un crecimiento de bacterias ácido-lácticas y bifidobacterias (productores de ácidos grasos de cadena corta) en el intestino de las ratas Wistar. Lo anterior permite concluir que los prebióticos (en este caso oligoglúcidos), estimulan la proliferación selectiva de microorganismos benéficos para la fisiología del hospedero (anfitrión) (Addou et al., 2015).

En otro estudio, Di Primio et al. (2021) evaluaron oligoglúcidos de galactosa y fructosa. Este estudio indicó que las ratas Wistar que consumieron durante una semana la mezcla de ambos oligoglúcidos, mostraron un aumento significativo de *Lactobacillus* en comparación con las ratas que no los consumieron. El consumo de estos prebióticos generó un efecto inmunomodulador similar al del consumo de probióticos. Asimismo, se observó un efecto

secundario y benéfico del consumo de esta mezcla de oligoglúcidos. Este efecto secundario fue que las ratas que consumieron los prebióticos tuvieron una mayor fijación de calcio, fósforo y magnesio en su fémur sin tener suplementación de estos minerales. Es decir, el consumo de prebióticos provocó una mayor absorción de los minerales a partir de la misma dieta. Este efecto se ha explicado por el descenso del pH intestinal debido a la bioconversión de oligoglúcidos (generando ácidos grasos de cadena corta), ionizando los minerales y solubilizándolos. Al estar solubles los minerales se vuelven más biodisponibles generando un doble beneficio del consumo de esta mezcla de oligoglúcidos (Di Primio et al., 2021).

El consumo en conjunto de probióticos y prebióticos también presenta un efecto inmunomodulador, como en el caso de la combinación de *Lactobacillus rhamnosus* con glicomacropéptidos, péptido bioactivo lácteo derivado de la hidrólisis de la k-caseína por acción de la quimosina o pepsina, a la cual se le han atribuido efectos antiinflamatorios, prebióticos e inmunomoduladores tras su consumo. El glicomacropéptido estimula selectivamente el crecimiento de microorganismos benéficos, además de su comprobada actividad antibacteriana contra microorganismos no deseados en el intestino, como *E. coli* enteropatógena y *Salmonella typhimurium* (Reyes-Pavón, 2020). Esta molécula limita la adherencia de las bacterias patógenas a la mucosa intestinal animal y con esto disminuye su crecimiento en el intestino. En este estudio se indujo alergia intestinal empleando alérgenos para sensibilizar a ratas Wistar. Las ratas mostraron síntomas como inflamación intestinal y modificaciones histopatológicas en el intestino. Después de inducir la alergia se les suministró un glicomacropéptido. La administración de esta molécula logró atenuar la respuesta alérgica mediada por inmunoglobulinas IgE. Además, se logró disminuir la inflamación intestinal y las alteraciones histopatológicas. Esto es evidencia de una disminución de células proinflamatorias

y citocinas características de una reacción alérgica intestinal. Por su parte, el consumo de glicomacropéptido en conjunto con *Lactobacillus rhamnosus*, no mostró efectos significativamente diferentes a los observados en el consumo individual del prebiótico. Por ello se consideraron, de acuerdo con los resultados, que es más eficiente tratar la alergia intestinal únicamente con glicomacropéptidos (Reyes-Pavón, 2020).

Todo lo anterior puede sintetizarse como sigue:

- Uso de la medicina preventiva para reducir la tasa de mortalidad y extender la esperanza de vida (Guilleminault et al., 2017)
- Mayor eficiencia de recursos (Arredondo, 2014)
- Importancia del papel terapéutico de suplementos dietéticos y sus efectos en la salud mediados por la microbiota intestinal buena o eubiosis (Nagpal et al., 2014)
- Detección de microorganismos específicos asociados con enfermedades o afecciones (Paule et al., 2018; Oseni et al., 2023)
- Aumento acelerado de enfermedades crónicas (aumento de costos) (Arredondo, 2014)
- Uso de matrices alimentarias específicas o bacteriófagos (Paule et al., 2018), así como el uso de estrategias distintas para combatir los cánceres, como el de próstata (Oseni et al., 2023)

Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

Con base en el objetivo general de la investigación el cual fue el de “Estudiar en un modelo animal las repercusiones en la microbiota intestinal y la maduración del sistema inmunológico debido al tipo de dieta suministrada” es posible mencionar las siguientes conclusiones:

- La estrecha relación entre la microbiota intestinal, la dieta y el sistema inmunológico representa uno de los caminos de investigación más importantes de la actualidad en términos de salud
- La dieta repercute en el completo desarrollo del tracto gastrointestinal desde el momento de nacer
- La alimentación repercute en el completo desarrollo y correcto funcionamiento del sistema inmunológico
- Los aditivos alimentarios como los edulcorantes y los conservadores repercuten negativamente sobre la microbiota intestinal
- Los estímulos externos del medio sobre el tracto gastrointestinal y los individuos ayudan al correcto entrenamiento, modulación, funcionamiento y desarrollo del sistema inmunológico
- El completo desarrollo del tracto gastrointestinal incluye una correcta colonización de microorganismos que formen la microbiota intestinal
- El mal desarrollo de los espécimenes puede deberse a una deficiencia en su sistema inmune provocado por diversas afectaciones en la microbiota intestinal (o la de su madre) desde su nacimiento

- Los aditivos alimentarios, así como diversos alimentos deben ser estudiados con una mayor profundidad y a lo largo del tiempo en cuanto a las repercusiones en la microbiota intestinal y en la fisiología de los individuos como parte de sus regulaciones
- La disbiosis intestinal puede promover desregulaciones en el sistema inmune provocando inflamaciones sistémicas, enfermedades autoinmunes o mal funcionamiento inmunitario
- La inmunoregulación mediante probióticos, prebióticos y alimentos especializados es de suma importancia para un sano funcionamiento del sistema inmune aún en individuos sanos
- Existe una gran cantidad de enfermedades estrechamente relacionadas con la microbiota intestinal, por lo cual han surgido muchas investigaciones sobre ella y el cómo modificarla
- En el futuro la medicina preventiva deberá considerar a las relaciones entre la microbiota intestinal y el resto de los sistemas del hospedero.
- Promover el bienestar general de la madre en el periodo previo al gestacional y durante el mismo para evitar repercusiones en el organismo del producto
- No promover el uso indiscriminado de antibióticos durante el embarazo
- Promover el nacimiento por parto natural, en aquellos casos que sea posible, con el fin de que el recién nacido tenga una correcta inoculación con microorganismos benéficos.
- Promover una higiene en los recién nacidos sin excesos para evitar el problema de los organismos libres de microbiota
- Promover el consumo de probióticos como *Lactobacillus* o *Bifidobacterium* con la finalidad de modular el sistema inmunológico y reduciendo el riesgo de inflamaciones intestinales y sistémicas
- Promover el consumo de prebióticos beneficiando la eubiosis de la microbiota intestinal
- Evitar el exceso del consumo de aditivos alimentarios que estén relacionados con algunas disrupciones de la microbiota intestinal. Existen algunos que promueven cambios positivos en la microbiota intestinal; sin embargo, se requieren más estudios para saber cuáles podrían recomendarse para su consumo
- Evitar desbalances en las dietas que promuevan la disbiosis de la microbiota intestinal
- Promover el consumo medido de soya o genisteína durante la juventud con el fin de disminuir las probabilidades de cáncer en próstata en varones adultos mayores

Recomendaciones

Derivado de las evidencias encontradas en la literatura se pueden ofrecer las siguientes recomendaciones para tener un adecuado sistema inmune:

- Promover la lactancia materna durante los primeros meses de vida con el fin de incentivar un adecuado desarrollo gastrointestinal y un cuidado inmunitario mientras transcurre el tiempo de desarrollo propio de la nueva persona

- Indagar sobre los efectos en la microbiota intestinal de otros aditivos alimentarios que no fueron evaluados en la presente búsqueda bibliográfica como agentes espesantes, reguladores del pH, potenciadores del sabor, antiaglutinantes, antioxidantes, otros colorantes, etc.
- Considerar el estudio de los aditivos alimentarios en sus diferentes presentaciones y retirar del mercado las que resulten negativas para la salud
- Indagar el efecto sinérgico de diversos aditivos alimentarios en matrices alimentarias o bebidas no alcohólicas y retirarlos del mercado si resultan negativos para la salud
- Indagar los efectos de diferentes sustancias químicas sobre la microbiota intestinal materna y sus repercusiones sobre la fisiología del producto al consumir aditivos durante el embarazo
- La relación entre la microbiota intestinal, la dieta, el sistema inmune y diversas enfermedades es vital para investigaciones futuras. Estas relaciones representan deseablemente los pasos iniciales de esa futura medicina preventiva que resolverá la problemática actual (Oseni et al., 2024)

Glosario de términos y siglas para las Figuras 4a,b y 5 (Oseni et al., 2023 y algunos artículos citados)

Siglas y términos	Significado
Apoptosis y antiapoptosis	"La apoptosis, muerte o suicidio celular programado, es un mecanismo esencial en la homeostasis celular, y así en la regulación fisiológica del organismo. La muerte celular en ciertas enfermedades degenerativas del sistema nervioso central (SNC) está relacionada con la instauración de un proceso irreversible y espontáneo de apoptosis celular progresiva" (Harguindey, 2004)
CPA	Ácido ciclopiazónico (para control de la presión arterial a través de los canales de Ca ²⁺ , Gutiérrez et al., 2019)
CaP o PCa	Acrónimo para cáncer de próstata en español e inglés. Neoplasia maligna altamente heterogénea y de rápido progreso con una etiología compleja (Oseni et al., 2023)
CSC	Células madre cancerosas por sus siglas en inglés (cancer stem cells). Su presencia en los tumores de próstata, PCSC por sus siglas en inglés (prostate cancer stem cells), contribuye a la resistencia al tratamiento, las recaídas y la metástasis o parece ser que también puede contrarrestar estos daños
DAMPs	Patrones moleculares asociados con daños por sus siglas en inglés (Damage associated molecular patterns)
eNOS	Óxido nítrico sintasa endotelial por sus siglas en inglés (endotelial nitric oxide synthase (eNOS), también conocido como óxido nítrico sintasa 3 (NOS3), genera NO en los vasos sanguíneos y está involucrada con la regulación de la función vascular. Un NOS constitutivo dependiente de Ca ²⁺ proporciona una liberación basal de NO. Esta enzima cataliza esa reacción sin necesidad de gastar energía (ATP)
IRAK	Siglas en inglés para Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase4 (Quinasa 4 asociada al receptor de Interleucina-1). Su ausencia implica deficiencias inmunitarias en los seres vivos y fenómenos inflamatorios
MAPK	Siglas en inglés para Mitogen activated protein kinase (Squires et al., 2003). Con IRAK refuerzan el sistema inmunológico de las células
NK Cells	Células asesinas naturales por sus siglas en inglés (natural killer cells)
PAMPs	Patrones moleculares asociados a patógenos por sus siglas en inglés (Pathogen associated molecular patterns) (Torres-Pérez, 2021)
PI3K	Siglas en inglés para la fosfatidilinositol 3-quinasa (phosphatidylinositol 3-Kinase) (Gutiérrez et al., 2019)
SR	Retículo sarcoplásmico por sus siglas en inglés (Gutiérrez et al., 2019)
TLR4	Siglas en inglés para Toll-like receptor activation (Velloso et al., 2015)
Treg	Células T regulatorias por su acrónimo en inglés (Pedroza-Pacheco et al., 2013)
VEGF	Siglas en inglés para 'Factor de crecimiento endotelial vascular' (Vascular endotelial growth factor, Oseni et al., 2023)
VEGFR	Siglas en inglés para el 'Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular' (Vascular endotelial growth factor, Oseni et al., 2023)

Reconocimientos / Acknowledgments

Los autores y la autora agradecen al personal del sistema de bibliotecas de la institución a la que pertenecen por su valiosa asesoría a pesar de la pandemia. También agradecen la cuidadosa revisión y sus valiosas aportaciones que mejoraron notablemente este manuscrito por parte del Dr. Samuel Mendoza-Pérez. Este documento está basado de manera íntegra en la tesis profesional del primer autor (Negrete-Lira, 2022). Las personas interesadas pueden complementar la lectura de esta contribución en esa tesis / The authors thank the staff of the library system of the institution to which they belong for their valuable advice despite the pandemic. They also appreciate the careful review and valuable contributions that significantly improved this manuscript by Dr. Samuel Mendoza-Pérez. This document is based entirely on the professional thesis of the first author (Negrete-Lira, 2022). Interested people can complement the reading of this contribution in that thesis

Contribución de autoría / Authors' contributions

S.N.-L. realizó la búsqueda de literatura, hizo los análisis de cada contribución y escribió el primer borrador con la ayuda de R.S.G.-G. y M.d.C.D.-D.-d.-B. Los dos autores y la autora revisaron críticamente esta y las versiones anteriores del documento / S.N.-L. conducted the literature search, performed the analyzes, and wrote the first draft with the help of R.S.G.-G. and M.d.C.D.-D.-d.-B. All authors critically reviewed this and previous versions of the document

Financiación / Funding

Los autores expresan que no hubo financiamiento para realizar este manuscrito. Esta investigación bibliográfica utilizó los recursos digitales proporcionados por la Universidad Nacional Autónoma de México a su Dirección General de Bibliotecas (Biblioteca Digital, BiDiUNAM), especialmente la consulta de revistas internacionales indexadas, bancos de tesis de la UNAM y otras instituciones nacionales y extranjeras así como otros materiales disponibles en redes internacionales. Debido a la contingencia por Covid-19, la UNAM financió el aumento de la velocidad de internet para búsquedas bibliográficas / The authors express that there has been no funding to carry out this systematic review. This bibliographic research used the digital resources provided by the National Autonomous University of Mexico to its General Directorate of Libraries (Digital Library, BiDiUNAM), especially the consultation of international indexed journals, thesis banks of the UNAM, and other national and foreign institutions as well as other materials available in international networks. Due to the Covid-19 contingency, UNAM financed the increase in internet speed for bibliographic searches.

Conflicto de intereses

Los autores de este manuscrito declaran no tener ningún conflicto de interés.

Declaración de privacidad

Los datos de este artículo, así como los detalles técnicos para la realización del experimento, se pueden compartir a solicitud directa con el autor de correspondencia.

Los datos personales facilitados por los autores a RD-ICUAP se usarán exclusivamente para los fines declarados por la misma, no estando disponibles para ningún otro propósito ni proporcionados a terceros.

Los autores se descargan de responsabilidad (INTELIGENCIA ARTIFICIAL) Los autores declaran por la presente que NO se han utilizado tecnologías de IA generativa, tales como modelos de lenguaje grandes (*ChatGPT, COPILOT, etc.*) y generadores de texto a imagen, durante la redacción o edición de este manuscrito.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Revista Digital Internacional de Divulgación Científica del Instituto de Ciencias por dar a conocer las diversas temáticas que deben ser conocidas por los lectores.

Referencias

- Addou, S., Benaoumer, N., Bessalah, A., Mezemaze, F., Kheroua, O. 2015. Effet des prébiotiques sur la flore intestinale des rats Wistar. *Revue Française d'Allergologie*. 55(3): 238.
- Arredondo, A., 2014. Type 2 diabetes and health care costs in Latin America: Exploring the need for greater preventive medicine. *Bio-Medical Central Medicine*. 12(1): 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0136-z>
- Chandrasekar, T., Tang, J.C., Gao, A.C., Evans, C.P. 2015. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Transl. Androl. Urol.* 4(3):365-380. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.05.02
- Chen, G.Q., Chen, Y.Y., Wang, X.S., Wu, S.Z., Yang, H.M., Xu, H.Q., He, J.C., Wang, X.T., Chen, J.F., Zheng, R.Y. 2009. Chronic caffeine treatment attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis induced by guinea pig spinal cord homogenates in Wistar rats. *Brain Research*. 1309: 116-125. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.10.054>
- Delgado-Venegas, C.S. 2018. Posible efecto modulador del probiótico *Lactococcus lactis* recombinante y silvestre sobre el daño hepático inducido por CCl4 en un modelo de rata Wistar. Tesis de maestría. Universidad Autónoma de Aguascalientes, Centro de Ciencias Básicas. Aguascalientes, México. <http://bdigital.dgse.uaa.mx:8080/xmlui/bitstream/handle/11317/1604/433950.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Di-Primo, A.N., Duca, G., Rubio, C. 2021. Actividad de los 'fructooligosacáridos' como prebiótico y efectos sobre el tracto intestinal. *BioTecnología*. 25(1):10-20.
- Ezendam, J., Baken, K., van Loveren, H. 2006. Immune effects of *Lactobacillus casei* Shirota. *RIVM Reports*. Pp. 1-52. Bilthoven, Países Bajos.
- Faustino-Rocha, A.I., Jota-Baptista, C., Nascimento-Gonçalves, E., Oliveira P.A. 2023. Evolution of models of prostate cancer: Their contribution to current therapies. *Anticancer Research*. 43(1): 323-333. DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.16167>
- Ford, E.S. 2005. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: A summary of the evidence. *Diabetes Care*. 28: 1769-1778. doi: 10.2337/diacare.28.7.1769
- Gual-Grau, A. 2019. Gut microbiota dysbiosis in diet-induced obesity. A focus on the influence of genetics, circadian rhythms, and potential prebiotics. Tesis Doctoral. Universitat Rovira i Virgili, Facultad de Química. Tarragona, España.
- Guillemainault, L., Oukel, H., Belleguic, C., Le Guen, Y., Germaud, P., Desfleurs, E., Leroyer, C., Magnan, A. 2017. Personalised medicine in asthma: From curative to preventive medicine. *European Respiratory Review*. 26(143): 1-14. <https://doi.org/10.1183/16000617.0010-2016>
- Gutiérrez, A., Contreras, C., Sánchez, A., Prieto, D. 2019. Role of phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K), mitogen activated protein kinase (MAPK), and protein kinase C (PKC) in calcium signaling pathways linked to the 1 (alpha)-adrenoceptor in resistance arteries. *Front. Physiol.* Vol. 10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00055>
- Hansen, C.H.F., Nielsen, D.S., Kverka, M., Zakostelska, Z., Klimesova, K., Hudcovic, T., Tlaskalová-Hogenová, H., Hansen, A.K. 2012. Patterns of early gut colonization shape future immune responses of the host. *PLoS ONE*. 7(3): e34043. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034043>
- Harguindey, S. 2004. Apoptosis y antiapoptosis en cáncer, Alzheimer y procesos neurodegenerativos: ¿Una dialéctica de contrarios? Nuevo abanico de posibilidades terapéuticas y peligros potenciales. *Oncología (Barcelona)*. 27(10): 579-589.
- Hart, A.L., Lammers, K., Brigidi, P., Vitali, B., Rizzello, F., Gionchetti, P., Campieri, M., Kamm, M.A., Stagg, A.J. 2004. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut*. 53(11): 1602-1609. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.037325>
- INEGI. 2022. Estadística de defunciones registradas de enero a junio de 2021 (preliminar). <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2022/dr/dr2021.pdf>
- Kustrimovic, N., Bombelli, R., Baci, D., Mortara, L. 2023. Microbiome and prostate cancer: A novel target for prevention and treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 24(2): 1511. doi: 10.3390/ijms24021511

- Lollo, P.C.B., Cruz, A.G., Morato, P.N., Moura, C.S., Carvalho-Silva, L.B., Oliveira, C.A. Faria, J.A.F., Amaya-Farfan, J. 2012. Probiotic cheese attenuates exercise-induced immune suppression in Wistar rats. *Journal of Dairy Science*. 95(7): 3549-3558.
- López-Marín, L.M., Valdemar-Aguilar, C.M. 2020. Patrones moleculares asociados a patógenos: ¿Héroes o villanos en nanomedicina? / Molecular patterns associated with pathogens: Heroes or villains in nanomedicine? *Mundo nano. Revista interdisciplinaria en nanociencias y nanotecnología*. 11(20): 53-63. <https://doi.org/10.22201/ceich.24485691e.2018.20.62595>
- Marques, C., Meireles, M., Norberto, S., Leite, J., Freitas, J., Pestana, D., Faria, A., Calhau, C. 2015. High-fat diet-induced obesity Rat model: A comparison between Wistar and Sprague Dawley rat. *Adipocyte*. 5: 1-11. <https://doi.org/10.1080/21623945.2015.1061723>
- Marrack, P., Kappler, J., Kotzin, B.L. 2001. Autoimmune disease: Why and where it occurs. *Nature Medicine*. 7(8): 899-905. <https://doi.org/10.1038/90935>
- Mayo Clinic. 2024. ¿Qué son los probióticos y los prebióticos? Respuesta de Katherine Zeratsky, RD, LD. [RD significa en inglés Registered Dietitian (Dietista registrado) y LD o LDN es para Licensed Dietitian (Nutritionist) (Licenciado Dietista y Nutricionista), indicando que la persona tiene licencia legal para ejercer en su estado los estudios que realizó] <https://www.mayoclinic.org/es/healthy-lifestyle/nutrition-and-healthy-eating/expert-answers/probiotics/faq-20058065#:~:text=Los%20probi%C3%B3ticos%20son%20alimentos%20o,nutrientes%20para%20la%20microbiota%20humana.>
- McLean, M.H., Dieguez, D., Miller, L.M., Young, H.A. 2015. Does the microbiota play a role in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Gut*. 64(2): 332-341. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308514> Messora, M.R., Oliveira, L.F.F., Foureaux, R.C., Taba Jr, M., Zangerônimo, M.G., Furlaneto, F.A.C., Pereira, L.J. 2013. Probiotic therapy reduces periodontal tissue destruction and improves the intestinal morphology in rats with ligature induced periodontitis. *Journal of Periodontology*. 84(12): 1818-1826. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.120644>
- Nagpal, R., Yadav, H., Marotta, F. 2014. Gut microbiota: The next-gen frontier in preventive and therapeutic medicine? *Frontiers in Medicine*. 1: 1-15. <https://doi.org/10.3389/fmed.2014.00015>
- Negrete-Lira, S. 2022. Repercusiones de la microbiota intestinal y la dieta en el desarrollo y maduración del sistema inmunológico en ratas hembra y macho de la estirpe Wistar". Tesis profesional (Química de Alimentos). Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM. Facultad de Química. Ciudad de México, México. 132.248.9.195/ptd2022/noviembre/0833114/Index.html
- Neu, J., Reverte, C.M., Mackey, A.D., Liboni, K., Tuhaček-Tenace, L.M., Hatch, M., Li, N., Caicedo, R.A., Schatz, D.A., Atkinson, M. 2005. Changes in intestinal morphology and permeability in the biobreeding rat before the onset of type 1 diabetes. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 40(5): 589-595. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000159636.19346.c1>
- Neyrinck, A., Possemiers, S., Verstraete, W., De Backer, F., Cani, P., Delzenne, N. 2012. Dietary modulation of clostridial cluster XIVa gut bacteria (Roseburia spp.) by chitin-glucan fiber improves host metabolic alterations induced by high-fat diet in mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 23: 51-59. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.10.008>
- Noor, N.A., Fahmy, H.M., Mohammed, F.F., Elsayed, A.A., Radwan, N.M. 2015. *Nigella sativa* ameliorates inflammation and demyelination in the experimental autoimmune encephalomyelitis-induced Wistar rats. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 8(6): 6269-6286.
- OMS. 2020. Las 10 principales causas de defunción. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. [Fecha de consulta 03/09/2022].
- Oseni, S.O., Naar, C., Pavlović, M., Asghar, W., Hartmann, J.X., Fields, G.B., Esiofu, N., Kumi-Diaka, J. 2023. The molecular basis and clinical consequences of chronic inflammation in prostatic diseases: Prostatitis, benign prostatic hyperplasia, and prostate cancer. *Cancers*. 15(12): 3110. <https://doi.org/10.3390/cancers15123110>
- Paule, A., Frezza, D., Edeas, M. 2018. Microbiota and phage therapy: Future challenges in medicine. *Medical Sciences*. 6(4): 86. <https://doi.org/10.3390/medsci6040086>
- Pedroza-Pacheco, I., Madrigal, A., Saudemont, A. 2013. Interaction between natural killer cells and regulatory T cells: Perspectives for immunotherapy. *Cellular & Molecular Immunology*. 10(3):222-229. doi:10.1038/cmi.2013.2

- Rasool, R., Ullah, I., Shahid, S., Mubeen, B., Imam, S.S., Alshehri, S., Ghoneim M.M., Alzarea, S.I., Murtaza, B.N., Nadeem, M.S., Kazmi, I. 2022. In vivo assessment of the ameliorative impact of some medicinal plant extracts on lipopolysaccharide-induced multiple sclerosis in Wistar rats. *Molecules*. 27(5): 1608. <https://doi.org/10.3390/molecules27051608>
- Reyes-Pavón, D. 2020. Efecto del glicomacropéptido, solo o combinado con *Lactobacillus rhamnosus*, sobre las alergias alimenticias en un modelo experimental. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Aguascalientes, Centro de Ciencias Básicas. Aguascalientes, México.
- Ruiz-Iglesias, P., Estruel-Amades, S., Camps-Bossacoma, M., Massot-Cladera, M., Castell, M., Pérez-Cano, F. J. 2020. Alterations in the mucosal immune system by a chronic exhausting exercise in Wistar rats. *Scientific Reports*. 10(1): 1-14. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74837-9>
- Scrimini, S., Pons, J., Sauleda, J. 2015. Células mieloides supresoras: Potencial vínculo entre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el cáncer de pulmón / Myeloid-derived suppressor cells: Possible link between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer. *Archivos de Bronconeumología*. 52(1): 29-35. DOI: 10.1016/j.arbres.2015.07.003
- Squires, M.S., Hudson, E.A., Howells, L., Sale, S., Houghton, C.E., Jones, J.L., Fox, L.H., Dickens, M., Prigent, S.A., Manson, M.M. 2003. Relevance of mitogen activated protein kinase (MAPK) and phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B (PI3K/PKB) pathways to induction of apoptosis by curcumin in breast cells. *Biochemical Pharmacology*. 65(3): 361-376. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(02\)01517-4](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(02)01517-4)
- Traskalová-Hogenová, H., Štěpánková, R., Kozáková, H., Hudcovic, T., Vannucci, L., Tučková, L., Rossmann, P., Hrnčíf, T., Kverka, M., Žakostelská, Z., Klimešová, K., Přibyllová, J., Bártová, J., Sanchez, D., Fundová, P., Borovská, D., Šrůtková, D., Zidek, Z., Schwarzer, M., Drastich, P., Funda, D. P. 2011. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cellular & Molecular Immunology*. 8(2): 110-120. <https://doi.org/10.1038/cmi.2010.67>
- Torres-Pérez, A.A. 2021. Identificación proteómica de patrones moleculares asociados a daño durante la progresión clínica de la periodontitis. Tesis de Magister en Ciencias Odontológicas mención Periodontología. Universidad de Chile, Facultad de Odontología. Santiago, Chile.
- Velloso, L.A., Folli, F., Saad, M.J. 2015. TLR4 en la encrucijada de los nutrientes, la microbiota intestinal y la inflamación metabólica. *Endocrine Reviews*. 36: 245271.
- Wang, F. 2018. The roles of preventive and curative health care in economic development. *Public Library of Science ONE*. 13(11): 1-12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206808>
- WHO. 2022. Cancer. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> [Last accessed on November 13, 2022]
- Yamada, Y., Beltrán, H. 2021. Características clínicas y biológicas del cáncer neuroendocrino de próstata. *Curr. Oncol. Rep.* 23(2):15. doi:10.1007/s1912-020-01003-9
- Yamamoto-Furusho, J.K., Sánchez-Morales, G.E., García-Rangel, D., Vargas-Alarcón, G. 2016. Polimorfismos genéticos de interleucina-22 en pacientes con colitis ulcerosa / Genetic polymorphisms of interleukin-22 in patients with ulcerative colitis. *Revista de Gastroenterología de México*. 81(2): 86-90. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.02.002>
- Citas del texto descrito en este documento basado en Oseni, S.O., Naar, C., Pavlović, M., Asghar, W., Hartmann, J.X., Fields, G.B., Esiobu, N., Kumi-Diaka, J. 2023. The molecular basis and clinical consequences of chronic inflammation in prostatic diseases: Prostatitis, benign prostatic hyperplasia, and prostate cancer. *Cancers*. 15(12): 3110. <https://doi.org/10.3390/cancers15123110>:**
- [60] Shrestha, E.; White, J.R.; Yu, S.H.; Kulac, I.; Ertunc, O.; De Marzo, A.M.; Yegnasubramanian, S.; Mangold, L.A.; Partin, A.W.; Sfanos, K.S. Profiling the Urinary Microbiome in Men with Positive versus Negative Biopsies for Prostate Cancer. *J. Urol.* 2018, 199, 161–171.
- [72] Cui, L.; Morris, A.; Ghedin, E. The Human Mycobiome in Health and Disease. *Genome Med.* 2013, 5, 63.
- [77] Eloe-Fadrosh, E.A.; Rasko, D.A. The Human Microbiome: From Symbiosis to Pathogenesis. *Annu. Rev. Med.* 2013, 64, 145-163.
- [78] Harmon, K. Bugs Inside: What Happens When the Microbes That Keep Us Healthy Disappear? *Scientific American*, 16 December 2009.
- [79] Human Microbiome Project Consortium. A Framework for Human Microbiome Research. *Nature* 2012, 486, 215–221.

- [80] Kidane, D.; Chae, W.J.; Czochor, J.; Eckert, K.A.; Glazer, P.M.; Bothwell, A.L.M.; Sweasy, J.B. Interplay between DNA Repair and Inflammation, and the Link to Cancer. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2014, 49, 116-139.
- [81] Massari, F.; Mollica, V.; Di Nunno, V.; Gatto, L.; Santoni, M.; Scarpelli, M.; Cimadamore, A.; Lopez-Beltran, A.; Cheng, L.; Battelli, N.; Montironi, R.; Brandi, G. The human microbiota and prostate cancer: Friend or foe? *Cancers* 2019, 11, 459.
- [82] Francescone, R.; Hou, V.; Grivennikov, S.I. Microbiome, inflammation, and cancer. *Cancer J.* 2014, 20, 181.
- [83] Feng, X.; Han, L.; Ma, S.; Zhao, L.; Wang, L.; Zhang, K.; Yin, P.; Guo, L.; Jing, W.; Li, Q. Microbes in tumoral in situ tissues and in tumorigenesis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020, 10, 572570.
- [84] Markowski, M.C.; Boorjian, S.A.; Burton, J.P.; Hahn, N.M.; Ingersoll, M.A.; Vareki, S.M.; Pal, S.K.; Sfanos, K.S. The microbiome and genitourinary cancer: A collaborative review. *Eur. Urol.* 2019, 75, 637-646.
- [85] Zackular, J.P.; Baxter, N.T.; Iverson, K.D.; Sadler, W.D.; Petrosino, J.F.; Chen, G.Y.; Schloss, P.D. The gut microbiome modulates colon tumorigenesis. *mBio.* 2013, 4, e00692-13.
- [86] Katongole, P.; Sande, O.J.; Joloba, M.; Reynolds, S.J.; Niyonzima, N. The human microbiome and its link in prostate cancer risk and pathogenesis. *Infect. Agent Cancer* 2020, 15, 53.
- [87] Cavarretta, I.; Mancini, N.; Salonia, A. Analysis of the enteric microbiome: First tentative steps towards a comprehensive work-up of prostate cancer? *Eur. Urol.* 2018, 74, 583-584.
- [88] Cavarretta, I.; Ferrarese, R.; Cazzaniga, W.; Saita, D.; Lucianò, R.; Ceresola, E.R.; Locatelli, I.; Visconti, L.; Lavorgna, G.; Briganti, A.; Nebuloni, M.; Doglioni, C.; Clementi, M.; Montorsi, F.; Canduci, F.; Salonia, A. The microbiome of the prostate tumor microenvironment. *Eur. Urol.* 2017, 72, 625-631.
- [89] Miyake, M.; Ohnishi, K.; Hori, S.; Nakano, A.; Nakano, R.; Yano, H.; Ohnishi, S.; Owari, T.; Morizawa, Y.; Itami, Y.; Nakai, Y.; Inoue, T.; Anai, S.; Torimoto, K.; Tanaka, N.; Fujii, T.; Furuya, H.; Rosser, C.J.; Fujimoto, K. *Mycoplasma genitalium* infection and chronic inflammation in human prostate cancer: Detection using prostatectomy and needle biopsy specimens. *Cells.* 2019, 8, 212.
- [90] Liss, M.A.; White, J.R.; Goros, M.; Gelfond, J.; Leach, R.; Johnson-Pais, T.; Lai, Z.; Rourke, E.; Basler, J.; Ankerst, D.; Shah, D.P. Metabolic biosynthesis pathways identified from fecal microbiome associated with prostate cancer. *Eur. Urol.* 2018, 74, 575-582.
- [96] Xuan, C.; Shamonki, J.M.; Chung, A.; DiNome, M.L.; Chung, M.; Sieling, P.A.; Lee, D.J. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. *PLoS ONE* 2014, 9, e83744.
- [97] Elkahwaji, J.E.; Hauke, R.J.; Brawner, C.M. Chronic bacterial inflammation induces prostatic intraepithelial neoplasia in mouse prostate. *Br. J. Cancer.* 2009, 101, 1740-1748.
- [98] Libertì, M.V.; Locasale, J.W. The Warburg effect: How does it benefit cancer cells? *Trends Biochem. Sci.* 2016, 41, 211-218.
- [99] Duncan, S.H.; Louis, P.; Flint, H.J. Cultivable bacterial diversity from the human colon. *Lett. Appl. Microbiol.* 2007, 44, 343-350.
- [100] Bullman, S.; Pedamallu, C.S.; Scincinska, E.; Clancy, T.E.; Zhang, X.; Cai, D.; Neuberg, D.; Huang, K.; Guevara, F.; Nelson, T.; Chipshvili, O.; Hagan, T.; Walker, M.; Ramachandran, A.; Diosdado, B.; Serna, G.; Mulet, N.; Landolfi, S.; Ramón-y-Cajal, S.; Fasani, R.; Aguirre, A.J.; Ng, K.; Élez, E.; Ogino, S.; Taberero, J.; Fuchs, C.S.; Hahn, W.C.; Nuciforo, P.; Meyerson, M. Analysis of fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science.* 2017, 358, 1443-1448.
- [252] Rybak, A.P.; He, L.; Kapoor, A.; Cutz, J.C.; Tang, D. Characterization of sphere-propagating cells with stem-like properties from DU145 prostate cancer cells. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2011, 1813, 683-694.
- [256] Yun, E.-J.; Lo, U.-G.; Hsieh, J.-T. The evolving landscape of prostate cancer stem cell (PCSC): Therapeutic implications and future challenges. *Asian J. Urol.* 2016, 3, 203-210.
- [257] Menendez, J.A.; Alarcón, T. Metabstemness: A new cancer hallmark. *Front. Oncol.* 2014, 4, 262.
- [258] Shi, X.; Zhang, Y.; Zheng, J.; Pan, J. Reactive oxygen species in cancer stem cells. *Antioxid. Redox Signal.* 2012, 16, 1215-1228.

- [259] Oseni, S.O.; Kwasi Kumi-Diaka, J. emerging role of cancer stemness in prostate cancer recurrence and management. *Acta Sci. Cancer Biol.* 2018, 2, 2–5.
- [260] Chen, K.; Huang, Y.; Chen, J. Understanding and targeting cancer stem cells: Therapeutic implications and challenges. *Acta Pharmacol. Sin.* 2013, 34, 732–740.
- [261] Rowehl, R.A.; Crawford, H.; Dufour, A.; Ju, J.; Botchkina, G.I. Genomic analysis of prostate cancer stem cells isolated from a highly metastatic cell line. *Cancer Genom. Proteom.* 2008, 5, 301–310.
- Citas del artículo Faustino-Rocha, A.I., Jota-Baptista, C., Nascimento-Gonçalves, E., Oliveira P.A. 2023. Evolution of models of prostate cancer: Their contribution to current therapies. *Anticancer Research.* 43(1): 323-333. DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.16167> donde se plantearon como pregunta de investigación qué modelos están disponibles para el estudio y la solución deseable del cáncer:**
- [22] WHO. 2022. Cancer. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> [Last accessed on November 13, 2022]
- [23] Moore RA, Melchionna RH. 1937. Production of tumors of the prostate of the white rat with 1:2-benzopyrene. *Am J Cancer* 30: 731-741, 1937. Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
- [24] Dunning WF, Curtis MR and Segaloff A. 1946. Methylcholanthrene squamous cell carcinoma of the rat prostate with skeletal metastases, and failure of the rat liver to respond to the carcinogen. *Cancer Res* 6: 256-262, 1946. PMID: 21024837. FREE Full TextGoogle Scholar
- [25] Pour PM. 1981. A new prostatic cancer model: systemic induction of prostatic cancer in rats by a nitrosamine. *Cancer Lett* 13(4): 303-308, 1981. PMID: 6171336. DOI: 10.1016/0304-3835(81)90058-6. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [26] Bosland MC. 1996. Chemical and hormonal induction of prostate cancer in animal models. *Urol Oncol* 2(4): 103-110, 1996. PMID: 21224148. DOI: 10.1016/s1078-1439(97)82840-2. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [27] Katayama S, Fiala E, Reddy BS, Rivenson A, Silverman J, Williams GM and Weisburger JH. 1982. Prostate adenocarcinoma in rats: induction by 3,2-dimethyl-4-aminobiphenyl. *J Natl Cancer Inst* 68(5): 867-873, 1982. PMID: 6951094. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [28] Shirai T, Sano M, Tamano S, Takahashi S, Hirose M, Futakuchi M, Hasegawa R, Imaida K, Matsumoto K, Wakabayashi K, Sugimura T and Ito N. 1997. The prostate: a target for carcinogenicity of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) derived from cooked foods. *Cancer Res* 57(2): 195-198. PMID: 9000552. Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
- [29] Samy RP, Rajendran P, Li F, Anandi NM, Stiles BG, Ignacimuthu S, Sethi G and Chow VT. 2012. Identification of a novel Calotropis proceera protein that can suppress tumor growth in breast cancer through the suppression of NF- κ B pathway. *PLoS One* 7(12): e48514. PMID: 23284617. DOI: 10.1371/journal.pone.0048514. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [30] Nascimento-Gonçalves E, Faustino-Rocha AI, Seixas F, Ginja M, Colaço B, Ferreira R, Fardilha M and Oliveira PA. 2018. Modelling human prostate cancer: Rat models. *Life Sci* 203: 210-224. PMID: 29684445. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.04.014. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [31] Shirai T, Takahashi S, Cui L, Futakuchi M, Kato K, Tamano S and Imaida K. 2000. Experimental prostate carcinogenesis - rodent models. *Mutat Res* 462(2-3): 219-226. PMID: 10767633. DOI: 10.1016/s1383-5742(00)00039-9. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [32] Shappell SB, Thomas GV, Roberts RL, Herbert R, Ittmann MM, Rubin MA, Humphrey PA, Sundberg JP, Rozengurt N, Barrios R, Ward JM and Cardiff RD. 2004. Prostate pathology of genetically engineered mice: definitions and classification. The consensus report from the Bar Harbor meeting of the Mouse Models of Human Cancer Consortium Prostate Pathology Committee. *Cancer Res* 64(6): 2270-2305. PMID: 15026373. DOI: 10.1158/0008-5472.ca-n03-0946. Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
- [33] Bosland MC. 1992. Animal models for the study of prostate carcinogenesis. *J Cell Biochem Suppl* 16H: 89-98. PMID: 1289679. DOI: 10.1002/jcb.240501221. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [34] Nascimento-Gonçalves E, Seixas F, Ferreira R, Colaço B, Parada B and Oliveira PA. 2021. An overview of the latest in state-of-the-art murine models for prostate cancer. *Expert Opin Drug Discov* 16(11): 1349-1364. PMID: 34224283. DOI: 10.1080/17460441.2021.1943354. CrossRefPubMedGoogle Scholar

- [35] Nascimento-Gonçalves E, Ferreira R, Oliveira PA and Colaço BJA. 2020. An overview of current alternative models for use in the context of prostate cancer research. *Altern Lab Anim* 48(2): 58-69, PMID: 32614643. DOI: 10.1177/0261192920929701. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [36] Tennant TR, Kim H, Sokoloff M and Rinker-Schaeffer CW. 2000. The Dunning model. *Prostate* 43(4): 295-302, PMID: 10861749. DOI: 10.1002/1097-0045(20000601)43:4<295::aid-pros9>3.0.co;2-w. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [37] Pollard M. 1973. Spontaneous prostate adenocarcinomas in aged germfree Wistar rats. *J Natl Cancer Inst* 51(4): 1235-1241, PMID: 4745857. DOI: 10.1093/jnci/51.4.1235. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [38] Shain SA, McCullough B and Segaloff A. 1975. Spontaneous adenocarcinomas of the ventral prostate of aged A X C rats. *J Natl Cancer Inst* 55(1): 177-180, PMID: 1159811. DOI: 10.1093/jnci/55.1.177. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [39] Isaacs JT. 1984. The aging ACI/Seg versus Copenhagen male rat as a model system for the study of prostatic carcinogenesis. *Cancer Res* 44(12 Pt 1): 5785-5796, PMID: 6498839. Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
- [40] Bosland MC. 1996. Chemical and hormonal induction of prostate cancer in animal models. *Urol Oncol* 2(4): 103-110, PMID: 21224148. DOI: 10.1016/s1078-1439(97)82840-2. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [41] Rao KV, Johnson WD, Bosland MC, Lubet RA, Steele VE, Kelloff GJ and McCormick DL. 1999. Chemoprevention of rat prostate carcinogenesis by early and delayed administration of dehydroepiandrosterone. *Cancer Res* 59(13): 3084-3089, PMID: 10397249. Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
- [42] Bosland MC. 1996. Chemical and hormonal induction of prostate cancer in animal models. *Urol Oncol* 2(4): 103-110, PMID: 21224148. DOI: 10.1016/s1078-1439(97)82840-2. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [43] Shirai T, Tada M, Kojima M, Hasegawa R, Masui T and Ito N. 1994. DNA adducts in target and nontarget tissues of 3,2-dimethyl-4-aminobiphenyl in rats. *Environ Health Perspect* 102 Suppl 6(Suppl 6): 167-172, PMID: 7889841. DOI: 10.1289/ehp.94102s6167. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [44] Takayama K, Yamashita K, Wakabayashi K, Sugimura T and Nagao M. 1989. DNA modification by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine in rats. *Jpn J Cancer Res* 80(12): 1145-1148, PMID: 2516840. DOI: 10.1111/j.1349-7006.1989.tb01644.x. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [45] Snyderwine EG, Venugopal M and Yu M. 2002. Mammary gland carcinogenesis by food-derived heterocyclic amines and studies on the mechanisms of carcinogenesis of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP). *Mutat Res* 506-507: 145-152, PMID: 12351154. DOI: 10.1016/s0027-5107(02)00161-6 CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [46] Tang MX, Ogawa K, Asamoto M, Chewonarin T, Suzuki S, Tanaka T and Shirai T. 2011. Effects of nobiletin on PhIP-induced prostate and colon carcinogenesis in F344 rats. *Nutr Cancer* 63(2): 227-233, PMID: 21298591. DOI: 10.1080/01635581.2011.523506. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [47] Naiki-Ito A, Chewonarin T, Tang M, Pitchakarn P, Kuno T, Ogawa K, Asamoto M, Shirai T and Takahashi S. 2015. Ellagic acid, a component of pomegranate fruit juice, suppresses androgen-dependent prostate carcinogenesis via induction of apoptosis. *Prostate* 75(2): 151-160, PMID: 25284475. DOI: 10.1002/pros.22900. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [48] Canene-Adams K, Sfanos KS, Liang CT, Yegnasubramanian S, Nelson WG, Brayton C and De Marzo AM. 2013. Dietary chemoprevention of PhIP induced carcinogenesis in male Fischer 344 rats with tomato and broccoli. *PLoS One* 8(11): e79842, PMID: 24312188. DOI: 10.1371/journal.pone.0079842. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [49] Lawson TA, Gingell R, Nagel D, Hines LA and Ross A. 1981. Methylation of hamster DNA by the carcinogen N-nitroso-bis (2-oxopropyl)amine. *Cancer Lett* 11(3): 251-255, PMID: 7248930. DOI: 10.1016/0304-3835(81)90116-6. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [50] Johannsen M, Thiesen B, Jordan A, Taymoorian K, Gneveckow U, Waldöfner N, Scholz R, Koch M, Lein M, Jung K and Loening SA. 2005. Magnetic fluid hyperthermia (MFH) reduces prostate cancer growth in the orthotopic Dunning R3327 rat model. *Prostate* 64(3): 283-292, PMID: 15726645. DOI: 10.1002/pros.20213. CrossRefPubMedGoogle Scholar

- [51] McCullough DJ, Stabley JN, Siemann DW and Behnke BJ. 2014. Modulation of blood flow, hypoxia, and vascular function in orthotopic prostate tumors during exercise. *J Natl Cancer Inst* 106(4): dju036, PMID: 24627275. DOI: 10.1093/jnci/dju036. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [52] McCullough DJ, Nguyen LM, Siemann DW and Behnke BJ. 1985. Effects of exercise training on tumor hypoxia and vascular function in the rodent preclinical orthotopic prostate cancer model. *J Appl Physiol* 115(12): 1846-1854, 2013. PMID: 24177690. DOI: 10.1152/jappphysiol.00949.2013. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [53] Neubauer BL, Bemis KG, Best KL, Goode RL, Merriman RL, Smith GF, Tanzer LR and Hoover DM. 1986. Metastatic spread of the P4111 prostatic adenocarcinoma after implantation in the tail of the rat. *Prostate* 8(3): 265-276, PMID: 3703746. DOI: 10.1002/pros.299008030. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [54] Johnson LE, Becker JT, Dubovsky JA, Olson BM and McNeel DG. 2012. Prostate carcinoma in transgenic Lewis rats - a tumor model for evaluation of immunological treatments. *Chin Clin Oncol* 2(1): doi:10.3978/j.issn.2304-3865.11.06, 2013. PMID: 24324949. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3865.2012.11.06. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [55] Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Grummet J, Henry AM, van der Kwast TH, Lam TB, Lardas M, Liew M, Mason MD, Moris L, Oprea-Lager DE, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegand T, Willemsse PM and Cornford P. 2021. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer-2020 update. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 79(2): 243-262, PMID: 33172724. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.042. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [56] Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Grummet J, Henry AM, der Kwast THV, Lam TB, Lardas M, Liew M, Mason MD, Moris L, Oprea-Lager DE, der Poel HGV, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegand T, Willemsse PM and Mottet N. 2021. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II-2020 update: Treatment of relapsing and metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 79(2): 263-282, PMID: 33039206. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.046. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [57] Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, Tombal B, Gillessen S and ESMO Guidelines Committee. 2020. : Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 31(9): 1119-1134, PMID: 32593798. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.011. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [58] Basiri A, de la Rosette JJ, Tabatabaei S, Woo HH, Laguna MP and Shemshaki H. 2018. Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner? *World J Urol* 36(4): 609-621, PMID: 29362896. DOI: 10.1007/s00345-018-2174-1. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [59] Wang JW and Man LB. 2020. Transurethral resection of the prostate stricture management. *Asian J Androl* 22(2): 140-144, PMID: 31898584. DOI: 10.4103/aja.aja_126_19. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [60] Jaymand M, Davatgaran Taghipour Y, Rezaei A, Derakhshankhah H, Foad abazari M, Samadian H and Hamblin M. 2022. Radiolabeled carbon-based nanostructures: New radiopharmaceuticals for cancer therapy? *Coordination Chemistry Reviews* 440: 213974, DOI: 10.1016/j.ccr.2021.213974. CrossRefGoogle Scholar
- [61] FDA approves pluvicto for metastatic castration-resistant prostate cancer | FDA. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pluvicto-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer> [Last accessed on November 13, 2022]. Google Scholar
- [62] Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benešová M, Bronzel M, Afshar-Oromieh A, Mier W, Eder M, Kopka K and Haberkorn U. 2016. PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with 177Lu-labeled PSMA-617. *J Nucl Med* 57(8): 1170-1176, PMID: 26985056. DOI: 10.2967/jnumed.115.171397. Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
- [63] Violet J, Jackson P, Ferdinandus J, Sandhu S, Akhurst T, Iravani A, Kong G, Kumar AR, Thang SP, Eu P, Scalzo M, Murphy D, Williams S, Hicks RJ and Hofman MS. 2019. Dosimetry of (177)Lu-PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: correlations between pretherapeutic imaging and whole-body tumor dosimetry with treatment outcomes. *J Nucl Med* 60(4): 517-523, PMID: 30291192. DOI: 10.2967/jnumed.118.219352. Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar

- [64] Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, Tagawa ST, Nordquist LT, Vaishampayan N, El-Haddad G, Park CH, Beer TM, Armour A, Pérez-Contreras WJ, DeSilvio M, Kpamegan E, Gericke G, Messmann RA, Morris MJ, Krause BJ and VISION Investigators. 2021. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 385(12):1091-1103, PMID: 34161051. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [65] Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, Lopez-Gitlitz A, Trudel GC, Espina BM, Shu Y, Park YC, Rackoff WR, Yu MK, Small EJ and SPARTAN Investigators. 2018. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 378(15):1408-1418, PMID: 29420164. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [66] FDA. Novel Drug Approvals for 2018. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2018> [Last accessed on November 13, 2022]. Google Scholar
- [67] Erleada | European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada> [Last accessed on November 13, 2022]. Google Scholar
- [68] Nubeqa | European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nubeqa> [Last accessed on November 13, 2022]. Google Scholar
- [69] FDA approves darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer | FDA. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-darolutamide-non-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer> [Last accessed on November 13, 2022]. Google Scholar
- [70] Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, Kopyltsov E, Park CH, Alekseev B, Montesa-Pino Á, Ye D, Parnis F, Cruz F, Tammela TLJ, Suzuki H, Utraiainen T, Fu C, Uemura M, Méndez-Vidal MJ, Maughan BL, Joensuu H, Thiele S, Li R, Kuss I, Tombal B and ARASENS Trial Investigators. 2022. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 386(12):1132-1142, PMID: 35179323. DOI: 10.1056/NEJMoa2119115. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [71] Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Le Berre MA, Petrenciuc O, Snapir A, Saraphojia T, Smith MR and ARAMIS Investigators. 2020. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med* 383(11): 1040-1049, PMID: 32905676. DOI: 10.1056/NEJMoa2001342. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [72] Valerio M, Dickinson L, Ali A, Ramachandran N, Donaldson I, Freeman A, Ahmed HU and Emberton M. 2014. A prospective development study investigating focal irreversible electroporation in men with localised prostate cancer: Nanoknife Electroporation Ablation Trial (NEAT). *Contemp Clin Trials* 39(1): 57-65, PMID: 25072507. DOI: 10.1016/j.cct.2014.07.006. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [73] Al-Sakere B, André F, Bernat C, Connault E, Opolon P, Davalos RV, Rubinsky B and Mir LM. 2007. Tumor ablation with irreversible electroporation. *PLoS One* 2(11): e1135, 2007. PMID: 17989772. DOI: 10.1371/journal.pone.0001135. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [74] Ong S, Leonardo M, Chengodu T, Bagguley D and Lawrentschuk N. 2021. Irreversible electroporation for prostate cancer. *Life (Basel)* 11(6): 490, PMID: 34071934. DOI: 10.3390/life11060490. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [75] Rubinsky B, Onik G and Mikus P. 2007. Irreversible electroporation: a new ablation modality – clinical implications. *Technol Cancer Res Treat* 6(1): 37-48, PMID: 17241099. DOI: 10.1177/1533303460700600106. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [76] Valerio M, Stricker PD, Ahmed HU, Dickinson L, Ponsky L, Shnier R, Allen C and Emberton M. 2014. Initial assessment of safety and clinical feasibility of irreversible electroporation in the focal treatment of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 17(4): 343-347, PMID: 25179590. DOI: 10.1038/pcan.2014.33. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [77] Guenther E, Klein N, Zapf S, Weil S, Schlosser C, Rubinsky B and Stehling MK. 2019. Prostate cancer treatment with Irreversible Electroporation (IRE): Safety, efficacy and clinical experience in 471 treatments. *PLoS One* 14(4): e0215093, PMID: 30986263. DOI: 10.1371/journal.pone.0215093. CrossRefPubMedGoogle Scholar

- [78] Colletтини F, Enders J, Stephan C, Fischer T, Baur AD, Penzkofer T, Busch J, Hamm B and Gebauer B. 2019. Image-guided irreversible electroporation of localized prostate cancer: Functional and oncologic outcomes. *Radiology* 292(1): 250-257, PMID: 31161973. DOI: 10.1148/radiol.2019181987. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [79] Dong S, Wang H, Zhao Y, Sun Y and Yao C. 2018. First human trial of high-frequency irreversible electroporation therapy for prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat* 17: 1533033818789692, PMID: 30045668. DOI: 10.1177/1533033818789692. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [80] Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF and IMPACT Study Investigators. 2010. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 363(5): 411-422, PMID: 20818862. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [81] Kim TJ and Koo KC. 2020. Current status and future perspectives of checkpoint inhibitor immunotherapy for prostate cancer: a comprehensive review. *Int J Mol Sci* 21(15): 5484, PMID: 32751945. DOI: 10.3390/ijms21155484. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [82] Provenge | European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/provenge> [Last accessed on November 13, 2022]. Google Scholar
- [83] Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegler T and Mottet N. 2017. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 71(4): 630-642, PMID: 27591931. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.002. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [84] Gulley JL, Borre M, Vogelzang NJ, Ng S, Agarwal N, Parker CC, Pook DW, Rathenborg P, Flaig TW, Carles J, Saad F, Shore ND, Chen L, Heery CR, Gerritsen WR, Priou F, Langkilde NC, Novikov A and Kantoff PW. 2019. Phase III trial of PROSTVAC in asymptomatic or minimally symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 37(13): 1051-1061, PMID: 30817251. DOI: 10.1200/JCO.18.02031. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [85] Janiczek M, Szyłberg Ł, Kasperska A, Kowalewski A, Parol M, Antosik P, Radecka B and Marszałek A. 2017. Immunotherapy as a promising treatment for prostate cancer: a systematic review. *J Immunol Res* 4861570, 2017. PMID: 29109964. DOI: 10.1155/2017/4861570. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [86] Abida W, Cheng ML, Armenia J, Middha S, Autio KA, Vargas HA, Rathkopf D, Morris MJ, Danila DC, Slovin SF, Carbone E, Barnett ES, Hullings M, Hechtman JF, Zehir A, Shia J, Jonsson P, Stadler ZK, Srinivasan P, Laudone VP, Reuter V, Wolchok JD, Socci ND, Taylor BS, Berger MF, Kantoff PW, Sawyers CL, Schultz N, Solit DB, Gopalan A and Scher HI. 2019. Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol* 5(4): 471-478, PMID: 30589920. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5801. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [87] Petrylak DP, Ratta R, Gafanov R, Facchini G, Piulats JM, Kramer G, Flaig TW, Chandana SR, Li B, Burgents J and Fizazi K. 2021. KEYNOTE-921: Phase III study of pembrolizumab plus docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 17(25): 3291-3299, PMID: 34098744. DOI: 10.2217/fo-2020-1133. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [88] Gao J, Ward JF, Pettaway CA, Shi LZ, Subudhi SK, Vence LM, Zhao H, Chen J, Chen H, Efstathiou E, Troncso P, Allison JP, Logothetis CJ, Wistuba II, Sepulveda MA, Sun J, Wargo J, Blando J and Sharma P. 2017. VISTA is an inhibitory immune checkpoint that is increased after ipilimumab therapy in patients with prostate cancer. *Nat Med* 23(5): 551-555, PMID: 28346412. DOI: 10.1038/nm.4308. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [89] Kwon ED, Drake CG, Scher HI, Fizazi K, Bossi A, van den Eertwegh AJ, Krainer M, Houede N, Santos R, Mahammed H, Ng S, Maio M, Franke FA, Sundar S, Agarwal N, Bergman AM, Ciuleanu TE, Korbenfeld E, Sengeløv L, Hansen S, Logothetis C, Beer TM, McHenry MB, Gagnier P, Liu D, Gerritsen WR and CA184-043 Investigators. 2014. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15(7): 700-712, PMID: 24831977. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70189-5. CrossRefPubMedGoogle Scholar

- [90] Taghizadeh H, Marhold M, Tomasich E, Udovica S, Merchant A and Krainer M. 2019. Immune checkpoint inhibitors in mCRPC - rationales, challenges and perspectives. *Oncoimmunology* 8(11): e1644109, PMID: 31646092. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1644109. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [91] Marhold M, Kramer G, Krainer M and Le Magnen C. 2022. The prostate cancer landscape in Europe: Current challenges, future opportunities. *Cancer Lett* 526: 304-310, PMID: 34863887. DOI:10.1016/j.canlet.2021.11.033. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [92] Lee H. 2022. Relative efficacy of (225)Ac-PSMA-617 and (177)Lu-PSMA-617 in prostate cancer based on subcellular dosimetry. *Mol Imaging Radionucl Ther* 31(1): 1-6, PMID: 35114745. DOI: 10.4274/mirt.galenos.2021.63308. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [93] Ruigrok EAM, van Vliet N, Dalm SU, de Blois E, van Gent DC, Haeck J, de Ridder C, Stuurman D, Konijnenberg MW, van Weerden WM, de Jong M and Nonnekens J. 2021. Extensive preclinical evaluation of lutetium-177-labeled PSMA-specific tracers for prostate cancer radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 48(5): 1339-1350, PMID: 33094433. DOI: 10.1007/s00259-020-05057-6. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [94] Zurth C, Koskinen M, Fricke R, Prien O, Korjamo T, Graudenz K, Denner K, Bairlein M, von Bühler CJ, Wilkinson G and Gieschen H. 2019. Drug-drug interaction potential of darolutamide: in vitro and clinical studies. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 44(6): 747-759, PMID: 31571146. DOI: 10.1007/s13318-019-00577-5. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [95] Banerjee SR, Kumar V, Lisok A, Chen J, Minn I, Brummet M, Boinapally S, Cole M, Ngen E, Wharram B, Brayton C, Hobbs RF and Pomper MG. 2019. (177)Lu-labeled low-molecular-weight agents for PSMA-targeted radiopharmaceutical therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46(12): 2545-2557, PMID: 31399803. DOI: 10.1007/s00259-019-04434-0. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [96] Khreish F, Ghazal Z, Marlowe RJ, Rosar F, Sabet A, Maus S, Linxweiler J, Bartholomä M and Ezziddin S. 2022. 177 Lu-PSMA-617 radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: Initial 254-patient results from a prospective registry (REALITY Study). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 49(3): 1075-1085, PMID: 34494131. DOI:10.1007/s00259-021-05525-7. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [97] Tschan VJ, Borgna F, Busslinger SD, Stirn M, Rodriguez JMM, Bernhardt P, Schibli R and Müller C. 2022. Preclinical investigations using [(177)Lu] Lu-Ibu-DAB-PSMA toward its clinical translation for radioligand therapy of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 49(11): 3639-3650, PMID: 35635566. DOI: 10.1007/s00259-022-05837-2. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [98] Fendler WP, Stuparu AD, Evans-Axelsson S, Lückert K, Wei L, Kim W, Poddar S, Said J, Radu CG, Eiber M, Czernin J, Slavik R and Herrmann K. 2017. Establishing (177)Lu-PSMA-617 radioligand therapy in a syngeneic model of murine prostate cancer. *J Nucl Med* 58(11): 1786-1792, PMID: 28546332. DOI: 10.2967/jnumed.117.193359. Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
- [99] Rathkopf DE and Scher HI. 2018. Apalutamide for the treatment of prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 18(9): 823-836, PMID: 30101644. DOI: 10.1080/14737140.2018.1503954. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [100] Eberli D, Kranzbühler B, Prause L, Baumgartner V, Preda S, Sousa R, Lehner F and Salemi S. 2022. Apalutamide and autophagy inhibition in a xenograft mouse model of human prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 148(12): 3351-3360, PMID: 35751683. DOI: 10.1007/s00432-022-04059-1. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [101] Saini NK, Gabani BB, Todmal U, Sulochana SP, Kiran V, Zainuddin M, Balaji N, Polina SB, Srinivas NR and Mullangi R. 2021. Pharmacokinetics of darolutamide in mouse – assessment of the disposition of the diastereomers, key active metabolite and interconversion phenomenon: implications to cancer patients. *Drug Metab Lett* 14(1): 54-65, 2021. PMID: 32436836. DOI: 10.2174/1872312814666200521091236. CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [102] Nykänen P, Korjamo T, Gieschen H, Zurth C and Koskinen M. 2020. Pharmacokinetics of darolutamide, its diastereomers and active metabolite in the mouse: Response to Saini NK et al. (2020). *Drug Metab Lett* 14(1): 9-16, 2021. PMID: 33183216. DOI: 10.2174/1872312814666201112121129. CrossRefPubMedGoogle Scholar