



Facultad de Veterinaria

Trabajo de
Fin de Grado

El papel del microbioma en el
desarrollo del cáncer: Un
enfoque integral desde la
perspectiva *One Health*

Antía Campos Verdeal

Grado en Veterinaria

Año 2025

Modalidad del Trabajo: Revisión Bibliográfica

1. RESUMEN/RESUMO/ABSTRACT

RESUMEN

El cáncer constituye uno de los principales desafíos para la salud global, tanto en humanos como en animales, debido a su alta incidencia y mortalidad. Estudios recientes han demostrado que los tumores en la especie canina y felina representan un modelo valioso para la investigación oncológica traslacional, dada la existencia de importantes similitudes en su origen espontáneo, evolución clínica y respuesta inmunitaria. En este contexto, ha cobrado relevancia el estudio de nuevos factores implicados en la carcinogénesis, entre ellos el microbioma. El microbioma se ha visto envuelto en la regulación de diversos procesos tanto fisiológicos como patológicos, y el cáncer no es una excepción. En las distintas especies, la disbiosis – entendida como la alteración del equilibrio de la microbiota- tiene una fuerte influencia en la aparición y progresión de la enfermedad, así como en la respuesta y toxicidad del tratamiento oncológico. Los animales de compañía también presentan analogías en composición y funcionalidad con el microbioma humano, lo que refuerza su utilidad como modelos para el estudio de la interacción entre microbiota, cáncer e inmunoterapia. Desde una perspectiva *One Health*, el estudio del microbioma no solo aporta una comprensión más profunda del desarrollo tumoral, sino que también abre nuevas oportunidades para mejorar el diagnóstico y tratamiento del cáncer en medicina humana y veterinaria. Por ello el presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica actualizada y comparativa sobre el papel del microbioma en la carcinogénesis y la respuesta al tratamiento oncológico, explorando su potencial traslacional entre especies.

Palabras clave: Cáncer; disbiosis; microbioma; oncología comparada; *One Health*.

RESUMO

O cancro constitúe un dos principais desafíos para a saúde global, tanto en humanos como en animais, debido á súa alta incidencia e mortalidade. Estudos recentes demostraron que os tumores na especie canina e felina representan un modelo valioso pola súa orixe espontánea, evolución clínica e resposta inmunitaria. Neste contexto, cobrou relevancia o estudo de novos factores implicado na carcinogénese, entre eles o microbioma. O microbioma víuse envolto na regulación de diversos procesos tanto fisiolóxicos como patolóxicos, e o cancro non é unha excepción. Nas distintas especies, a disbiose -entendida como a alteración do equilibrio da microbiota- ten unha forte influencia na aparición e progresión de enfermidades, así como na resposta e toxicidade do tratamento oncolóxico. Os animais de compañía tamén presentan analogías en composición e funcionalidade co microbioma humano, o que reforza a súa utilidade como modelos para o estudo da interacción entre microbiota, cancro e inmunoterapia. Dende unha perspectiva *One Health*, o

estudo do microbioma non só achega unha comprensión máis profunda do desenvolvemento tumoral, senón que tamén abre novas oportunidades para mellorar o diagnóstico e tratamento do cancro en medicina humana e veterinaria. Porén o presente traballo ten como obxectivo realizar unha revisión bibliográfica actualizada e comparativa sobre o papel do microbioma na carcinoxénese e na resposta ao tratamento oncolóxico, explorando o seu potencial traslacional entre especies.

Palabras clave: Cancro; disbiose; microbioma; oncoloxía comparada; *One Health*.

ABSTRACT

Cancer represent one of the major global health challenges, affecting both humans and animals due to its high incidence and mortality. Recent studies have shown that tumors in canine and feline species serve as valuable models because of their spontaneous origin, clinical progression and immune response. In this context, the study of new factors involved in carcinogenesis has gained relevance, among which the microbiome stands out. The microbiome is involved in the regulation of various physiological and pathological processes, and cancer is no exception. In different species, dysbiosis -undertood as an imbalance in the composition and function of the microbiome. Has a strong influence on the onset and progression of disease, as well on the response to a toxicity of oncological treatments. Companion animal also exhibit similarities in the composition and functionality of their microbiome compared to humans, reinforcing their usefulness as models for studying the interaction between microbiota, cancer and immunotherapy. From a One Health perspective, the study of the microbiome not only provides a deeper understanding of tumor development, but also opens new opportunities to improve cancer diagnosis and treatment in both human and veterinary medicine. For this reason, the present work aims to carry out an updated and comparative literature review on the role of the microbiome in carcinogenesis and in the response to oncological treatment, exploring its translational potential across species.

Keywords: Cancer; microbiome; dysbiosis; comparative oncology; *One Health*.

Agradecimientos

A mis padres, que con su enorme corazón, luchan cada día por ayudarnos, **a mi hermano** y a mí, a cumplir todos los sueños que a ellos no se les permitió tener.

A mi abuela, y en especial **a mi madrina**, las mujeres que me criaron y me enseñaron el amor más puro que existe, y que el cáncer se llevó de mi lado. Os pienso cada día.

A todos los animales que me han hecho sentir un poco más conectada a la vida. Me curáis el alma. Os devolveré la vida que merecéis, dedicando la mía a vuestro cuidado.

2. ÍNDICE

1.	RESUMEN/RESUMO/ABSTRACT	3
2.	ÍNDICE.....	6
3.	ABREVIATURAS	7
4.	INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	7
5.	EXPOSICIÓN DEL TEMA.....	10
5.1	Bases generales del cáncer y su abordaje <i>One Health</i>	10
5.1.1	Definición y características generales del cáncer.	10
5.1.2	Epidemiología y relevancia en salud pública humana y veterinaria.....	10
5.1.3	Bases genéticas, epigenéticas e inmunológicas de la carcinogénesis.	13
5.1.4	Enfoque <i>One Health</i> : una visión integradora de la enfermedad.....	15
5.2	El microbioma como nuevo actor en oncología.....	18
5.2.1	Definición, composición y funciones de microbiota y microbioma.	18
5.2.2	Disbiosis: alteraciones del equilibrio microbiano y salud.....	19
5.2.3	Rol del microbioma intestinal en la salud de perros y gatos.	21
5.2.4	Similitudes en composición microbiana entre especies.	23
5.3	Oncología comparada: microbioma y cáncer en humanos y animales.....	24
5.3.1	Estudio comparado de cánceres espontáneos en animales y humanos. ..	24
5.3.2	Mecanismos por los cuáles el microbioma influye en la carcinogénesis. 30	
5.3.3	Evidencias del papel del microbioma en distintas neoplasias.	32
5.4	Impacto del microbioma en el tratamiento del cáncer.	34
5.4.1	Influencia del microbioma en la respuesta a tratamientos oncológicos. .	35
5.4.2	Manipulación terapéutica del microbioma.	36
6.	CONCLUSIONES	39
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	40

3. ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico
AGCC: Ácidos grasos de cadena corta
AMPc: Adenosín monofosfato cíclico
CD: Clúster de diferenciación
COTC: Consorcio de Ensayos Oncológicos Comparativos
CTLA-4: Antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico
DLBCL: Linfoma difuso de células B grandes
FOS: Fructo-oligosacáridos
ICI: Inhibidores de puntos de control inmunitario
ID: Índice de disbiosis
IL: Interleucina
IARC: Agencia Internacional para la Investigación sobre el cáncer
MOS: Manano-oligosacáridos
NIH: Instituto Nacional de Salud
OMS: Organización Mundial de la Salud
OSA: Osteosarcoma
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
PD-L: Ligando de muerte programada
SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
TMF: Trasplante de materia fecal
VCS: Veterinary Cancer Society
VEB: Virus de Epstein-Barr
VHB: Virus de la hepatitis B
VPH: Virus del papiloma humano

4. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El cáncer constituye uno de los mayores retos para la salud pública global, tanto en humanos como en animales. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta enfermedad fue responsable de casi 10 millones de muertes en el año 2020, situándose como la segunda causa de mortalidad mundial (WHO, 2022).

En medicina veterinaria, la mejora en la calidad de vida de las mascotas ha conllevado un aumento en su esperanza de vida, lo que, al igual que en humanos, se ha traducido en una mayor incidencia de enfermedades asociadas al envejecimiento, como el cáncer (Paoloni & Khanna, 2007). Actualmente, las tasas de incidencia de cáncer en animales son comparables a las del hombre,

siendo la principal causa de mortalidad en mascotas de mediana edad. Según la Veterinary Cancer Society (VCS), uno de cada cuatro perros será diagnosticado de cáncer a lo largo de su vida (VCS, 2023).

La complejidad y heterogeneidad del cáncer, así como su impacto global, requieren enfoques multidisciplinarios para comprender su etiología y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas (Recillas-Targa, 2022; Swaminathan et al., 2023). En este sentido, humanos y mascotas comparten vínculos ambientales y biológicos estrechos, lo que ha impulsado el desarrollo del enfoque *One Health*. Este paradigma promueve la colaboración interdisciplinaria entre las ciencias médicas humanas, veterinarias y ambientales, reconociendo que la salud de las personas, los animales y los ecosistemas está interconectada (Destoumieux-Garzón et al., 2018).

Es fundamental comprender el cáncer no como una enfermedad única, sino como un proceso multifactorial que surge de la interacción de alteraciones genéticas, epigenéticas, inmunológicas, metabólicas y ambientales. Esta complejidad patogénica exige un abordaje transversal y colaborativo. En las últimas décadas, ha emergido un nuevo factor con creciente protagonismo en la carcinogénesis: el microbioma. Entendido como el conjunto de comunidades microbianas (bacterias, virus, hongos, arqueas y fagos), sus genes y metabolitos asociados, que habitan diversos nichos ecológicos del cuerpo, el microbioma desempeña un papel fundamental en la homeostasis del huésped. Mantiene una estrecha relación simbiótica con él y participa en procesos esenciales como la defensa frente a patógenos y la regulación inmunitaria, además de estar implicado en mecanismos patológicos como el cáncer (Requena & Velasco, 2021).

Estudios recientes han demostrado que la disbiosis microbiana —un desequilibrio en la composición y función de estas comunidades— puede contribuir al inicio y progresión del cáncer, así como a la respuesta a los tratamientos oncológicos. Los mecanismos implicados incluyen la inflamación crónica, la alteración de las vías metabólicas y la modulación de la inmunidad tumoral (Garrett, 2015; Gopalakrishnan et al., 2018). Aunque aún se debate si la disbiosis es causa o consecuencia del cáncer, existe una sólida evidencia que la vincula con diversos tipos de neoplasias gastrointestinales, lo que ha impulsado el interés por explorar el microbioma como biomarcador diagnóstico y como diana terapéutica (Matsumoto & Yamaoka, 2019; Pilla & Suchodolski, 2021).

En especies como el perro y el gato, se ha constatado que el microbioma intestinal desempeña un papel crucial en la salud inmunológica y en la homeostasis metabólica, influyendo en la digestión de nutrientes, la modulación de la respuesta inmune y la producción de metabolitos bioactivos esenciales para el organismo (Ji et al., 2023). En consecuencia, la oncología veterinaria ha comenzado a reconocer que muchas neoplasias espontáneas en estos animales comparten similitudes genéticas, inmunológicas y microbiológicas con las humanas. De hecho, los tumores

en animales de compañía, al surgir de forma natural en contextos ambientales compartidos con el hombre, ofrecen un modelo biomédico valioso para la investigación traslacional del cáncer (Paoloni & Khanna, 2008). A diferencia de los modelos murinos, que presentan limitaciones significativas por su baja diversidad genética y entorno artificial, los animales de compañía reflejan de manera más realista las condiciones en las que se desarrolla la enfermedad en humanos (Giuliano, 2022).

Desde esta perspectiva *One Health*, el estudio del microbioma no solo permite una comprensión más profunda de la etiología del cáncer en distintas especies, sino que también facilita el diseño de intervenciones terapéuticas más eficaces y personalizadas. Se ha demostrado que ciertos microorganismos del microbioma pueden inducir mutaciones, modular la inmunidad tumoral e interferir con terapias anticancerígenas, alterando la eficacia y toxicidad de tratamientos como la quimioterapia o las inmunoterapias basadas en el bloqueo de puntos de control inmunitario, mediante la producción de toxinas, metabolitos o componentes estructurales (Newsome et al., 2022). Investigaciones recientes han revelado que la composición microbiana intestinal puede predecir la respuesta a estas terapias en pacientes humanos, y se están desarrollando estudios para aplicar estos hallazgos en medicina veterinaria (Gopalakrishnan et al., 2018).

Por otra parte, la creciente humanización de las mascotas ha fomentado el interés en mejorar su salud intestinal mediante estrategias de modulación del microbioma. El uso de probióticos, prebióticos, simbióticos y postbióticos está siendo explorado, aunque persisten dudas sobre su eficacia, mecanismos de acción y criterios de selección (Wilson & Swanson, 2024). Por tanto, integrar el microbioma en la investigación oncológica resulta imprescindible, considerando el cáncer como un proceso donde interactúan factores genéticos, epigenéticos y ambientales, siendo la microbiota un elemento determinante en la regulación del metabolismo celular, la inflamación y la respuesta inmune.

Pese a estos avances, todavía existen numerosos interrogantes sobre el impacto real del microbioma en el desarrollo y tratamiento del cáncer, tanto en humanos como en animales. La complejidad inherente a estos ecosistemas microbianos, junto con la variabilidad individual y la influencia de factores externos como la dieta, el uso de antibióticos o el entorno, exige un enfoque integrador que combine datos de medicina humana, veterinaria y ambiental. Adoptar el paradigma *One Health* no solo es conveniente, sino imprescindible para abordar el cáncer de forma más amplia, eficaz y colaborativa.

Desde esta perspectiva, el presente trabajo tiene como objetivo principal realizar una revisión bibliográfica exhaustiva sobre la implicación del microbioma en el desarrollo del cáncer. A lo largo del texto, se abordarán tanto los mecanismos implicados en la carcinogénesis como el impacto de la disbiosis en la evolución tumoral y en la respuesta a los tratamientos, así como las

potenciales aplicaciones clínicas. Todo ello se desarrollará desde una visión comparada entre especies humanas y animales, resaltando el valor del estudio del microbioma en el diseño de estrategias terapéuticas más eficaces y personalizadas.

5. EXPOSICIÓN DEL TEMA

5.1 Bases generales del cáncer y su abordaje *One Health*.

5.1.1 Definición y características generales del cáncer.

El término “cáncer” engloba un conjunto de enfermedades caracterizadas por la proliferación celular descontrolada. Según el Instituto Nacional del Cáncer, se define como una enfermedad en la que algunas células del organismo comienzan a dividirse sin control y se diseminan a otras partes del cuerpo (NIH, 2021).

Se trata de una patología compleja, resultado de alteraciones en los mecanismos que controlan el ciclo celular, impulsadas por una combinación de factores genéticos y epigenéticos -en parte heredables- en interacción con agentes ambientales. Su desarrollo y comportamiento varían según el tipo de cáncer, con posibilidad de metastatizar, lo que lo convierte en una de las enfermedades más desafiantes a nivel médico y científico (Recillas-Targa, 2022).

Para sistematizar esta complejidad, se propuso el concepto de “características distintivas del cáncer”, un marco que identifica ocho capacidades biológicas fundamentales: autosuficiencia proliferativa, insensibilidad a señales inhibitorias de crecimiento, potencial replicativo ilimitado, inducción de angiogénesis sostenida, evasión de la apoptosis, activación de la metástasis, reprogramación del metabolismo celular y evasión del sistema inmunitario; y dos características facilitadoras: inestabilidad genómica e inflamación promotora de tumor (Hanahan & Weinberg, 2011; Hanahan, 2022).



Figura 1: Características distintivas del cáncer: capacidades biológicas fundamentales (izquierda) y características facilitadoras (derecha). Fuente: propia.

5.1.2 Epidemiología y relevancia en salud pública humana y veterinaria.

Según la OMS, el cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial en la población humana. En 2020, se atribuyeron a esta enfermedad aproximadamente 10 millones de defunciones, lo que representa una de cada seis muertes registradas. En 2024, más de 2 millones de personas recibieron el diagnóstico de cáncer, lo que equivale a unas 5500 personas cada día (WHO, 2022; Dizon & Kamal, 2024).

Los tipos de cáncer más comunes en medicina humana a nivel global incluyen el de mama, pulmón, colon, recto y próstata. Aproximadamente un tercio de las muertes por cáncer se asocian a factores de riesgo modificables como el tabaquismo, el elevado índice de masa corporal, el consumo de alcohol, la contaminación del aire, una dieta deficiente en frutas y verduras y la inactividad física (WHO, 2022).

En los países de ingresos bajos y medios, se estima que hasta un 30% de los casos de cáncer están relacionados con infecciones oncogénicas, como las causadas por los virus de la hepatitis B y C o por el virus del papiloma humano (VPH). A escala mundial, estas infecciones representaron en 2018, alrededor del 13% de los diagnósticos de cáncer, siendo las principales debidas a *Helicobacter pylori*, VPH, los virus de hepatitis B y c y el virus de Epstein-Barr (Bray et al., 2024).

Históricamente, el cáncer ha presentado mayor incidencia en hombres. Sin embargo, desde la década de los 90, los casos en mujeres han aumentado progresivamente, reduciendo la diferencia de género en la incidencia de la enfermedad (Dizon & Kamal, 2024).

En España, la incidencia de cáncer va en aumento, esperando un incremento del 54,9% para el 2040, respecto al 2020, con una previsión de hasta 341000 nuevos casos, debido al envejecimiento poblacional entre otros factores. Estos datos contrastan con un aumento mucho menos acusado de los casos en otros países europeos como Francia (25.4%) o Alemania (20.3%). La mortalidad por cáncer en nuestro país también es elevada: en 2022 murieron 114828 personas, lo que representa el 24,7% de todas las muertes del año, solo superadas por las enfermedades cardiovasculares, sin embargo, esta es menor a la de los países ya mencionados, Francia y Alemania, con mortalidades del 27% y 28.1% respectivamente. Aunque ha disminuido en las últimas décadas, especialmente en hombres por la reducción del tabaquismo, la mortalidad continúa aumentando en mujeres por el incremento del cáncer de pulmón. En líneas generales, la supervivencia neta a cinco años ha mejorado hasta el 55,3% en hombres y 61,7% en mujeres. (SEOM, 2024).

El impacto económico del cáncer es inmenso, incluyendo coste médico directo, baja productividad ligada a la enfermedad y mortalidad prematura, además de los efectos psicológicos

que causa en pacientes y familiares. El coste estimado del cáncer a nivel mundial entre 2020 y 2025 sobrepasa los 25 trillones de dólares (Chen et al., 2023).

Pese a la magnitud del problema, existen amplias oportunidades de prevención y tratamiento eficaz. Según el Dr. John R. Seffrin, exdirector ejecutivo de la Sociedad Americana contra el cáncer, cerca de 350000 vidas podrían salvarse cada año mediante estrategias de prevención, detección precoz y acceso a tratamientos adecuados. Se estima que, al aplicar los conocimientos científicos actuales, hasta dos tercios de las muertes por cáncer podrían prevenirse y el tercio restante podría tratarse de forma exitosa, logrando así una supervivencia prolongada y de calidad. Por ello, aunque el cáncer sigue siendo un desafío creciente a nivel global, las posibilidades actuales de salvar vidas son extraordinarias (Cortinas, 2013).

El vínculo entre salud humana y animal es cada vez más evidente en el contexto del cáncer. En medicina veterinaria, según la Veterinary Cancer Society, el cáncer representa una de las principales causas de muerte en animales de compañía, siendo, uno de cada cuatro perros será diagnosticado con cáncer a lo largo de su vida. Esta enfermedad constituye la primera causa de mortalidad en mascotas de mediana edad, con tasas comparables a las de medicina humana. Se estima además que uno de cada cuatro perros mayores de dos años muere debido a algún tipo de cáncer y ciertas razas populares presentan una mayor incidencia y mortalidad (VCS, 2023). Estudios centrados en la población canina han mostrado que entre el 40% y 50% de los perros mayores de 10 años fallecen a causa de esta enfermedad (Garden et al., 2018). Según un estudio realizado sobre la población felina de dos provincias italianas durante 3 años, esta presentó una tasa de incidencia anual para todo tipo de tumores de 77 cada 100000 casos. Sin embargo, se cree que la incidencia es mayor, y que 1 de cada 5 gatos padecerá cáncer (van der Weyden, 2025).

El incremento de la prevalencia del cáncer en perros en los últimos años puede atribuirse a varios factores: un aumento real de la incidencia, una mayor esperanza de vida gracias a los avances en el cuidado veterinario -como la nutrición, vacunación y el acceso a pruebas diagnósticas sofisticadas-, y una creciente preocupación por parte de los tutores respecto a la salud de sus mascotas. Esta mejora en la calidad de vida ha dado lugar, al igual que en medicina humana, a una mayor frecuencia de enfermedades ligadas al envejecimiento, entre ellas, el cáncer (Paoloni & Khanna, 2007).

Un estudio reciente de Pinello et al.(2022), basado en 16272 casos- 13006 en perros y 3266 en gatos- indica que los gatos presentan mayor riesgo de desarrollar tumores malignos. En perros, el sexo influye en la malignidad, siendo más común en hembras, mientras que en gatos no se ha observado esta asociación. También se identificaron predisposiciones genéticas: razas como el bóxer o el pitbull muestran mayor susceptibilidad a tumores malignos que otras como el yorkshire

terrier o el shih tzu. En líneas generales se observó que el riesgo de malignidad se incrementa un 20% cada tres años de vida.

En definitiva, al igual que en salud humana, el cáncer se ha convertido en una de las mayores preocupaciones en cuanto a la salud de los animales de compañía, y posiblemente uno de los diagnósticos que más preocupa a la sociedad cuando se trata de sus mascotas, debido a que bajo su cuidado, perros y gatos pasan su vida con los tutores, generando fuertes lazos emocionales (Rodríguez Torres, 2023).

5.1.3 Bases genéticas, epigenéticas e inmunológicas de la carcinogénesis.

Inicialmente considerada una enfermedad puramente genética, hoy se reconoce que el cáncer surge de la interacción entre mecanismos genéticos y epigenéticos desregulados, siendo estos últimos responsables de cambios en la expresión génica sin modificar la secuencia del genoma. Entre estos, la metilación del ADN destaca como uno de los procesos epigenéticos más relevantes en oncogénesis (Orsolich et al., 2023).

Las células cancerosas presentan una gran variedad de alteraciones genéticas: sustituciones de bases, inserciones o deleciones, reordenamientos cromosómicos, amplificaciones génicas o pérdidas de material genético. Además, pueden adquirir nuevas secuencias de ADN a partir de fuentes exógenas, principalmente de origen viral, como sucede con el virus del papiloma humano (VPH), el virus de Epstein-Barr (VEB) o el virus de la hepatitis B (VHB), entre otros, todos ellos implicados en distintos tipos de cáncer (Stratton et al., 2009).

Los principales genes afectados en el desarrollo tumoral son aquellos que regulan el crecimiento, como los oncogenes y los genes supresores de tumores, provocando alteraciones en el control del crecimiento, en la división celular y en la apoptosis. Los oncogenes, derivan de protooncogenes y promueven el crecimiento celular descontrolado tras su activación mutacional, actuando como reguladores positivos del crecimiento. Por el contrario, los genes supresores de tumores sufren mutaciones inactivantes, que anulan su función como reguladores negativos del crecimiento celular, lo que impide la inhibición adecuada de la proliferación celular (Zingde, 2001). Otros comúnmente afectados son los genes reparadores del ADN, cuya disfunción provoca la acumulación de nuevas mutaciones, favoreciendo la carcinogénesis (Catherine Sánchez, 2013). El resultado final es la desorganización celular y la transformación de células con lesiones precancerosas a células malignas (Brown et al., 2023).

La acumulación progresiva de alteraciones genéticas provoca inestabilidad genómica, que se define como la incapacidad de la célula para mantener la integridad de su material genético, impide la transmisión de la información de manera fidedigna a su descendencia, lo cual no solo favorece la transformación maligna, sino que también explica a heterogeneidad tumoral y la

resistencia al tratamiento (Cassidy & Venkitaraman, 2012). Este proceso está acompañado de la selección natural que actúa a nivel celular, favoreciendo la supervivencia de aquellas células con ventajas proliferativas, justificando la complejidad y adaptabilidad del cáncer. Como destacan Brown et al. (2023) el cáncer puede entenderse como una enfermedad de evolución darwiniana celular. En este proceso, las células transformadas -capaces de evadir los controles fisiológicos- son sometidas a presión selectiva dentro del microambiente tumoral. Esta selección natural favorece fenotipos con adaptaciones que aumentan la captación de recursos, promueven condiciones ácidas o reclutan células del entorno como fibroblastos y células inmunes, lo que resulta en ventajas proliferativas (Romero-Laorden & Castro, 2017). Entre las adaptaciones clave se incluyen: la inducción de angiogénesis, mediante la generación de una red vascular a partir de vasos inactivos para sostener el crecimiento tumoral; el potencial replicativo ilimitado, mediante la activación de telomerasa y otras vías; la inflamación promotora de tumores, a través de mediadores del sistema inmune innato que paradójicamente favorecen la progresión tumoral; y la reprogramación del metabolismo energético, en la que las células cancerosas priorizan rutas glucolíticas anaeróbicas incluso en presencia de oxígeno, para sostener su rápido crecimiento. Estas características, entre otras, reflejan la plasticidad funcional del cáncer y su capacidad para remodelar tanto su entorno como su biología interna (Hanahan & Weinberg, 2011; Hanahan, 2022).

En este complejo ecosistema estructurado y dinámico, las células tumorales interactúan activamente con componentes no malignos del denominado microambiente tumoral, facilitando su supervivencia, crecimiento y resistencia terapéutica. Este entorno incluye fibroblastos, células inmunitarias, células endoteliales y una matriz extracelular alterada, cuya composición y función varían según el tipo y estadio tumoral, así como las características del paciente (de Visser & Joice, 2023). En este contexto, se ha revelado que los cambios epigenéticos -reversibles y más dinámicos que las mutaciones- permiten a las células cancerosas adaptarse rápidamente a condiciones hostiles o al tratamiento, desempeñando un papel clave en la progresión tumoral (Esteller et al., 2024).

Algunas mutaciones pueden ser heredadas, especialmente aquellas relacionadas con genes supresores de tumores o mecanismos de reparación del ADN, lo que explica la aparición de cáncer familiares (Romero-Laorden & Castro, 2017). Otras mutaciones se adquieren a lo largo de la vida por exposición a agentes ambientales conocidos como carcinógenos (Pfeifer, 2015). Según el Instituto Nacional del Cáncer, los carcinógenos son sustancias naturales o artificiales cuya exposición según duración, intensidad y combinación con otros factores procancerígenos, puede inducir el desarrollo de cáncer. Además, los clasifica según su naturaleza como físicos, como la radiación ultravioleta o ionizante; químicos, como el humo de tabaco, el amianto, el arsénico o las aflatoxinas; y biológicos, como virus oncogénicos, ciertas bacterias y parásitos (NIH, 2015).

La Agencia Internacional para la investigación del cáncer (IARC), perteneciente a la OMS, clasifica las sustancias según su potencial cancerígeno en cuatro grupos: grupo 1 (carcinógeno demostrado), grupo 2^a (probable), grupo 2B (posible) y grupo 3 (no clasificable). Actualmente, hay más de 130 agentes confirmados como cancerígenos (IARC, 2025).

En adultos, el riesgo a desarrollar cáncer se relaciona con la adquisición y acumulación de mutaciones provocadas principalmente por carcinógenos exógenos sumada a la disminución de la capacidad de eliminación de las células dañadas, lo que explica por qué el riesgo de padecer cáncer aumenta con la edad (Zingde, 2001). En niños, por el contrario, predominan los factores hereditarios y los procesos mutacionales endógenos del desarrollo (Kentsis, 2020). Curiosamente, en edades muy avanzadas, ciertos cambios propios del envejecimiento celular podrían disminuir la incidencia de formas agresivas de la enfermedad (Cortinas, 2013).

Un aspecto clave de la progresión tumoral es la capacidad de las células cancerosas para invadir tejidos circundantes o incluso distantes en el cuerpo desde el tumor primario, a través de mecanismos de invasión tisular, lo que se conoce como metástasis. Este fenómeno constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad por cáncer, ya que, a diferencia del tumor primario se trata de una enfermedad sistémica (Guan, 2015). El mecanismo por el cual se produce la metástasis, implica la adquisición de capacidades celulares como la evasión del sistema inmunitario, la intravasación en la circulación sanguínea y linfática, y la colonización de tejidos distantes mediante extravasación y proliferación secundaria (Seyfred & Huysentruyt, 2013). La metástasis refleja no solo la plasticidad celular, sino también la eficacia de la selección clonal en ambientes adversos (Gerstberger et al., 2023).

Finalmente, el sistema inmunitario juega un papel dual en la carcinogénesis. En fases tempranas puede eliminar células transformadas mediante vigilancia inmunológica, pero a medida que el tumor evoluciona, desarrolla mecanismos para evadir esta respuesta. Entre ellos se encuentran la inducción de un microambiente inmunosupresor (con células T regulatorias o macrófagos M2) o la secreción de citoquinas que bloquean la activación inmune (Hanahan, 2022).

5.1.4 Enfoque *One Health*: una visión integradora de la enfermedad.

La perspectiva *One Health* -que integra salud humana, animal y ambiental- resulta especialmente útil en el estudio del cáncer. Dado que compartimos el entorno con nuestras mascotas, estas pueden actuar como modelo centinela para el estudio del cáncer humano, ofreciendo un modelo biológico altamente representativo (Rodríguez Torres, 2023).

Los factores que influyen en la aparición y progresión de tumores -como edad, nutrición, sexo, estatus reproductivo y exposición ambiental- son comunes tanto en humanos como en animales. Además, las características clínicas, histológicas, moleculares y genéticas también son

semejantes. Por ejemplo, la latencia tumoral, el comportamiento metastásico, la inestabilidad genómica y la resistencia a tratamientos (Garden et al., 2018). Además, los tumores caninos presentan mutaciones en genes homólogos, como BRCA1 y BRCA2 en el cáncer de mama, lo que refuerza su utilidad en el estudio de determinados subtipos tumorales humanos (Oh & Cho, 2023).

Frente a esto, los modelos murinos -aunque valiosos en etapas básicas para explicar la tumorigénesis- presentan limitaciones importantes, lo que ha llevado a cuestionar su utilidad como modelos experimentales. No reflejan la complejidad real de los tumores humanos, debido a la escasa diferencia genética entre individuos, la ausencia de contacto con patógenos y agentes ambientales naturales durante su crecimiento en condiciones de laboratorio y el empleo de ejemplares jóvenes, proporcionando una escasa representatividad del microambiente tumoral que ocurre en la naturaleza, lo que reduce su validez traslacional (Paoloni & Khanna, 2008). En ellos, la enfermedad es inducida artificialmente, presentan diferencias inmunológicas sustanciales y toleran dosis de fármacos no comparables a las humanas, lo que limita su extrapolación clínica (Sultan & Ganaie, 2008).

En este contexto, los modelos espontáneos de cáncer en perros y gatos se presentan como una alternativa prometedora en la investigación oncológica en medicina humana, reflejando mayor fidelidad las condiciones de latencia natural, interacción con el microambiente tumoral, diversidad genética y evolución clonal (Paoloni & Khanna, 2008).

El perro comparte un alto grado de similitud genómica con el humano. Estudios como el de Kleber et al. (2022), han demostrado que tumores como los mamarios o los linfomas caninos presentan alteraciones genéticas análogas a las de sus equivalentes humanos. Además de una respuesta inmunológica análoga, con similitudes celulares notables en poblaciones de células inmunitarias como CD4+, CD8+ y CD90+ (Cobbold & Metcalfe, 1994; Lindblad-Toh et al., 2005). Las rutas bioquímicas impulsoras de cáncer en humanos son observadas frecuentemente en pacientes caninos (Gardner et al., 2016). A esto se suma que sus procesos farmacocinéticos -especialmente el metabolismo hepático- y la expresión enzimática son más comparables a los humanos que los roedores (Smith et al., 1992). Estas características hacen del perro un modelo excelente para estudiar eficacia y toxicidad de nuevos tratamientos de ensayos preclínicos (Sultan & Ganaie, 2008). La incidencia de ciertos tipos de tumores como el osteosarcoma es mayor en perros que en personas, proporcionando una población de pacientes significativa para evaluar tratamientos (Gardner et al., 2016).

Otra ventaja fundamental es su envejecimiento acelerado (cinco a siete veces más rápido que el humano), lo que permite observar en menor tiempo el ciclo completo del cáncer. Además, al convivir estrechamente con las personas, los perros están expuestos a los mismos factores

ambientales y dietéticos, mejorando la representatividad ecológica del modelo (Schiffman & Breen, 2015; Sultan & Ganaie, 2018). Por último, la epigenómica canina muestra una gran similitud con la humana, lo que refuerza aún más su aplicabilidad a estudios moleculares complejos (Oh & Cho, 2023). Estas ventajas hacen del perro un excelente modelo para evaluar biomarcadores, toxicidad, dianas terapéuticas y protocolos combinados en oncología comparada (Sultan & Ganaie, 2008).

La oncología comparada ha emergido como un campo interdisciplinario que aprovecha estos paralelismos para avanzar en la comprensión, diagnóstico y tratamiento del cáncer humano. Los tumores espontáneos en perros permiten realizar biopsias seriadas, seguimientos longitudinales y ensayos con relevancia clínica predictiva. Asimismo, su uso contribuye a reducir el número de animales experimentales, disminuyendo los costes de investigación y alineándose con los principios de las 3R: reemplazo, reducción y refinamiento (Paoloni & Khanna, 2008; Di Cerbo et al., 2014).

En 2009 se estableció el Consorcio de Ensayos Oncológicos Comparativos (COTC), lo que supuso un hito para la integración del cáncer canino en la investigación farmacéutica, permitiendo realizar ensayos clínicos en perros con cáncer espontáneo, en colaboración con universidades y la industria farmacéutica. Estos ensayos han demostrado ser eficaces para evaluar la farmacocinética, seguridad, dosificación y eficacia de nuevas terapias antes de su aplicación en humanos (Di Cerbo et al., 2014). Además, brindan acceso a tratamientos innovadores para los perros, a menudo sin coste para sus tutores, generando al mismo tiempo datos clínicos relevantes para la medicina humana (Gardner et al., 2016).

Aunque menos utilizado, el modelo felino también representa una oportunidad prometedora, sobre todo en cánceres específicos como el carcinoma escamoso oral felino, que guarda similitudes con el cáncer de cabeza y cuello humano, mientras que los tumores mamarios felinos presentan con mayor frecuencia un fenotipo triple negativo, lo que ofrece una población enriquecida para el desarrollo de terapias dirigidas. También se ha descrito el sarcoma postinyección como un modelo de tumorigénesis inducida por inflamación crónica. A pesar de presentar menos diversidad genética, en el gato también se han identificado predisposiciones raciales, como la del siamés, frente a tumores mamarios e intestinales. Además, su corta esperanza de vida y convivencia con humanos lo convierte en un potencial centinela ambiental. Sin embargo su metabolismo difiere considerablemente del humano, por lo que deben tomarse precauciones en la extrapolación de hallazgos farmacológicos (Cannon, 2015).

En definitiva, los modelos animales espontáneos no solo completan, sino que superan en muchos aspectos los modelos tradicionales, ofreciendo una vía realista, ética y eficaz para acelerar el desarrollo de terapias oncológicas en el marco integrador de *One Health*.

5.2 El microbioma como nuevo actor en oncología.

5.2.1 Definición, composición y funciones de microbiota y microbioma.

La microbiota se define como el conjunto de microorganismos vivos (bacterias, arqueas, hongos, protozoos y virus) que habitan un nicho ecológico específico, como el tracto gastrointestinal, genitourinario, la cavidad oral, piel o vías respiratorias. En cambio, el microbioma incluye además el conjunto de genes de estos microorganismos; sus elementos estructurales; sus metabolitos como moléculas de señalización y toxinas; y componentes genéticos móviles como fagos, priones, viriones o ADN extracelular (Berg et al., 2020).

De todos ellos, el intestino, y en particular el colon, alberga la mayor densidad microbiana, con una estimación de hasta 10^{14} células microbianas por gramo de contenido intestinal (Requena & Velasco, 2021). Según datos del Proyecto del Microbioma Humano y la base de datos MetaHIT, se han identificado aproximadamente 3000 especies bacterianas, pertenecientes a 11 filos, mayoritariamente Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria y Actinobacteria (Manos, 2022). Su composición y vitalidad varía en función de la base genética, dieta, estilo de vida y tratamientos, especialmente antibióticos, lo que hace que cada individuo presente características propias (del Campo-Moreno et al., 2018).

Dentro de esta comunidad microbiana, las bacterias suelen organizarse en biopelículas y mediante *quorum sensing* se comunican de manera intraespecífica e interespecífica, lo que les confiere ventajas adaptativas, como una mayor resistencia ambiental, permitiéndoles constituir el microorganismo más abundante, especialmente en cuanto a número de especies se refiere (Loera-Muro et al., 2019).

Este ecosistema microbiano está compuesto por organismos comensales, simbióticos e incluso patógenos, lo que da lugar a interacciones interespecie positivas (mutualismo, sinergismo, comensalismo), negativas (parasitismo, competencia, depredación) o neutras. Los metabolitos secundarios juegan un papel clave en estas interacciones, asegurando la supervivencia en entornos competitivos (El-Sayed et al., 2021).

En un estado saludable, el huésped y su microbioma mantienen una relación simbiótica, funcionando como un metaorganismo. El huésped proporciona un microambiente rico en nutrientes, mientras que el microbioma es esencial para la homeostasis fisiológica y salud a lo largo de la vida, contribuyendo en funciones esenciales como la digestión y el metabolismo, lo que lo ha llevado a ser considerado como un “órgano” imprescindible para la vida, con influencia para la salud y la enfermedad (del Campo-Moreno et al., 2018; Requena & Velasco, 2021; Réthi-Nagy & Juhász, 2024).

El microbioma intestinal desempeña funciones esenciales en el huésped, que incluyen aspectos metabólicos, inmunológicos y de síntesis. Participa activamente en la digestión de carbohidratos, grasas y proteínas no digeribles, generando, a través de la fermentación, metabolitos clave como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente butirato, acetato y propionato. Estos compuestos son fundamentales para el metabolismo energético, ya que actúan como fuente principal de energía para los colonocitos y contribuyen a la homeostasis sistémica. Además, tienen un impacto directo en el sistema inmunitario, especialmente el butirato, que modula la diferenciación de múltiples tipos celulares como linfocitos T y B inductores de síntesis local de inmunoglobulinas, así como macrófagos y células dendríticas. Asimismo, los AGCC colaboran en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal, protegiendo al huésped frente a la colonización de patógenos y proporcionando actividad antimicrobiana a través de mecanismos como la inmunomodulación. También se ha demostrado que participan en la supresión tumoral y en la regulación del sistema nervioso central y periférico, a través del eje intestino-cerebro. Por otra parte, el microbioma interviene en la síntesis de vitamina K y de precursores de las vitaminas del complejo B (Mohajeri et al., 2018; Matsumoto & Yamaoka, 2019; Réthi-Nagy & Juhász, 2024).

Los avances en tecnologías de secuenciación de nueva generación, junto con las técnicas ómicas, han revolucionado el estudio del microbioma, permitiendo el análisis de microorganismos no cultivables y proporcionando información sobre la composición y funcionalidad microbiana (Matsumoto & Yamaoka, 2019).

En resumen, la microbiota y el microbioma conforman un multifuncional e interactivo sistema ecológico que participa de forma crucial en la nutrición, inmunidad y metabolismo, siendo indispensables para la homeostasis y la prevención de enfermedades.

5.2.2 Disbiosis: alteraciones del equilibrio microbiano y salud.

El microbioma intestinal es un sistema complejo, dinámico y funcionalmente redundante, donde múltiples especies pueden cumplir funciones similares, aportando resiliencia ante perturbaciones como infecciones, cambios dietéticos o tratamientos antibióticos (Pilla & Suchodolski, 2021)

Una microbiota equilibrada y diversa se asocia con un estado de salud óptimo, mientras que su alteración -en composición, función o abundancia- se conoce como disbiosis. Esta condición ha sido vinculada a una amplia gama de patologías, desde enfermedades gastrointestinales hasta trastornos metabólicos, inmunológicos y neurológicos (El-Sayed et al., 2021; Suchodolski, 2022). Por lo tanto, los factores que intervienen en la regulación del microbioma intestinal son clave para la prevención y el tratamiento de enfermedades (Kim et al., 2019).

En situaciones de disbiosis se observa una pérdida de microorganismos beneficiosos, proliferación de especies potencialmente patógenas y una disminución general de la diversidad microbiana. Este desequilibrio puede comprometer funciones clave del microbioma, como el mantenimiento de la barrera epitelial, la regulación inmunológica y la protección frente a patógenos. Esto conduce al inicio de un proceso patológico, asociándose directa o indirectamente con el cáncer, enfermedades inflamatorias intestinales, obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares, Alzheimer y el Parkinson entre otras (Kim et al., 2019; El-Sayed et al., 2021; Sorboni et al., 2022; Lee et al., 2024).

Además de su impacto local, la disbiosis puede influir sistémicamente a través de los llamados ejes microbiota-órgano, como el eje intestino-cerebro o el eje intestino-piel, donde la alteración de la microbiota intestinal se relaciona con enfermedades neurológicas y dermatológicas. Sin embargo, sigue siendo motivo de estudio si la disbiosis es causa, consecuencia o un factor modulador de estas enfermedades (Pilla & Suchodolski, 2021).

Los mecanismos fisiopatológicos implicados incluyen una producción anómala de metabolitos, aumento del estrés oxidativo, secreción de toxinas bacterianas, activación de bacteriófagos y alteraciones en el sistema inmune del huésped. Estas condiciones pueden favorecer la expansión de bacterias anaerobias facultativas, cuya elevada abundancia se ha identificado como un patrón común en pacientes con enfermedades crónicas. El reemplazo de fermentadores primarios por anaerobios facultativos constituye un biomarcador relevante de deterioro del mantenimiento de la homeostasis en el huésped (Lee et al., 2024; Weiss & Hennet, 2017).

Se ha observado que para desencadenar disbiosis, el umbral necesario depende de los grupos bacterianos afectados. Una mayor prevalencia de géneros beneficiosos como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, se asocia con una mejor digestión y respuesta inmune. Por el contrario, un aumento de especies como *Clostridium* o *Escherichia*, puede indicar disbiosis con implicaciones clínicas. Esta transición ecológica en el ecosistema intestinal refleja una pérdida de homeostasis y una mayor susceptibilidad a enfermedades crónicas (Van Hul et al., 2024). El crecimiento de Proteobacteria es otra de las características cardinales de la disbiosis. En general, cambios en los filos principales pueden no tener consecuencias graves, sin embargo, en grupos marginales pueden ser determinantes para el inicio de un proceso patológico (Weiss & Hennet, 2017).

Diversos factores modulan la composición del microbioma, incluyendo variables intrínsecas (edad, genética, inmunidad, metabolismo hepático) y extrínsecas (dieta, fármacos, contaminantes, higiene, estrés, sueño, actividad física). En individuos sanos, la acidez estomacal, la producción de ácidos biliares, la motilidad intestinal y el sistema inmune se consideran los principales factores que influyen en el microbioma intestinal. Sin embargo, muchas otras variables pueden afectar a

la colonización microbiana. Entre estos factores, la dieta destaca como modulador principal. (Weiss & Hennet, 2017; Van Hul et al., 2024).

La relación Firmicutes/Bacteroidetes ha sido propuesta como biomarcador de la salud intestinal, aunque su utilidad clínica sigue siendo debatida debido a la variabilidad individual y la complejidad del microbioma. Índices de biodiversidad como el de Shannon o el de Chao, también evalúan indicadores de salud de la microbiota, pero en este caso, en base a su riqueza (como cantidad de microorganismos) y biodiversidad (como cantidad de especies) (del Campo-Moreno et al., 2018).

Por último, el estilo de vida moderno, caracterizado por dietas occidentales, consumo excesivo de antibióticos y exposición a contaminantes ambientales, ha contribuido al aumento de casos de disbiosis persistente, ya que a pesar de que la microbiota es resiliente a cambios temporales con la implicación de un solo factor, la exposición prolongada a una combinación de factores estresantes provocan alteraciones crónicas (Weiss & Hennet, 2017; Van Hul et al., 2024).

5.2.3 Rol del microbioma intestinal en la salud de perros y gatos.

El microbioma intestinal de perros y gatos, semejante al microbioma humano, constituye un ecosistema dinámico, complejo y funcionalmente resiliente, capaz de adaptarse ante cambios dietéticos, tratamientos o enfermedades. Este microbioma, compuesto mayoritariamente por bacterias anaerobias, desempeña funciones esenciales como la producción de metabolitos (AGCC, indoles, ácidos biliares secundarios), la regulación del sistema inmunitario, la defensa contra patógenos y la síntesis de vitaminas y nutrientes, por lo que es considerado un verdadero órgano metabólico (Suchodolski, 2022).

Siguiendo la línea de las investigaciones de medicina humana, la disbiosis intestinal ha sido asociada con múltiples trastornos en perros y gatos, no solo en enfermedades gastrointestinales como diarrea aguda o enfermedad inflamatoria intestinal, sino también en enfermedades sistémicas como la obesidad, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, alergias, trastornos neurológicos y cáncer. No obstante, aún se debate si la disbiosis es causa o consecuencia de estas afecciones (Park et al., 2015).

En condiciones fisiológicas, el intestino delgado alberga bacterias aeróbicas y anaerobias facultativas, mientras que el colon está densamente poblado por anaerobios estrictos (Ziese & Suchodolski, 2021). Los filos dominantes en la microbiota intestinal de perros y gatos incluyen Firmicutes, Bacteroidetes, Fusobacteria, Actinobacteria y Proteobacteria, aunque su abundancia relativa varía entre individuos y estudios (Craddock et al., 2022). En perros sanos, destacan

géneros como *Faecalibacterium* (productor de AGCC), *Bacteroides*, *Prevotella* y *Fusobacterium*, que a diferencia de su papel patógeno en humanos, está vinculado a un estado de salud. Además, este género se ve gravemente afectado en tratamientos antibióticos, por lo que podría ser una diana terapéutica, utilizando ingredientes en la alimentación que aumentasen su abundancia. En gatos, predominan también los Firmicutes, pero presentan una menor cantidad de Fusobacteria y Proteobacteria. Aunque se requieren más estudios, se ha sugerido que los gatos presentan una mayor diversidad de especies que los perros (Pilla & Suchodolski, 2021).

Los factores que inducen disbiosis en animales son semejantes a los de medicina humana. En el caso de factores externos, la dieta parece ser uno de los principales moduladores del microbioma, sin embargo, su impacto es menos pronunciado en animales sanos en comparación con los que sufren procesos patológicos (Pilla & Suchodolski, 2021). Igualmente, se ha observado que perros tratados repetidamente con antibióticos muestran una lenta recuperación de la diversidad microbiana. El tratamiento con metronidazol, por ejemplo, induce disbiosis significativa y prolongada (Bell et al., 2008).

Diversos estudios han demostrado que cada animal presenta un perfil microbiológico único, influido por factores como edad, raza, dieta, fármacos y entorno. Así en perros mantenidos en ambientes estables se observa una microbiota más constante, mientras que en condiciones variables (como cambios dietéticos frecuentes, enfermedades o tratamientos) se observan fluctuaciones importantes en la composición microbiana (Bell et al., 2008). Sin embargo el contenido genético microbiano se conserva, proporcionando una funcionalidad comparable entre individuos (Ziese & Suchodolski, 2021).

La disbiosis se caracteriza por una pérdida de taxones beneficiosos, una reducción de la diversidad y una expansión de bacterias potencialmente patógenas, especialmente de anaerobias facultativas como la familia Enterobacteriaceae. Esta alteración puede comprometer la barrera intestinal, favorecer la translocación de patógenos y desencadenar procesos inflamatorios por desequilibrio en metabolitos inmunorreguladores como los AGCC o indoles (Pilla & Suchodolski, 2021). Los signos clínicos derivados de la disbiosis se ven influenciados tanto por la localización como por la extensión de los cambios microbianos (Ziese & Suchodolski, 2021).

Las herramientas moleculares, como el índice de disbiosis (ID) basado en PCR, permiten detectar alteraciones específicas del microbioma. Asimismo, el análisis de metabolitos microbianos en heces o suero se presenta como un biomarcador funcional prometedor. Esta línea de investigación es clave para desarrollar estrategias de medicina personalizada en medicina veterinaria (Park et al., 2015; Pilla & Suchodolski, 2021).

5.2.4 Similitudes en composición microbiana entre especies.

El estudio comparado del microbioma entre especies ha evidenciado que los perros, más que los ratones e incluso los cerdos, comparten mayores similitudes con los humanos, tanto a nivel taxonómico como funcional. El microbioma intestinal canino muestra una homología genética del 23% con el humano, en contraste con el 4,9% observado en ratones (Kleber et al., 2022). Además, hasta el 63% de las secuencias del microbioma canino pueden mapearse en el catálogo humano, mientras que solo se alcanza el 32,9% en cerdos y el 19,9% en ratones. Esta superposición sugiere una profunda convergencia funcional influida no solo por la fisiología compartida, sino también por un ambiente similar. Esto permite predecir resultados en humanos a partir de estudios en perros, y viceversa, obteniendo un doble beneficio (Coelho et al., 2018).

Tanto en humanos como en caninos, *Actinobacteria*, *Bacteroides* y *Firmicutes* son las bacterias más abundantes, aunque el filo Fusobacteria presenta mayor representación genética en perros (Kleber et al., 2022). Además de los paralelismos en composición, el desarrollo y funcionamiento inmunológico también es semejante. En consecuencia, la forma en que la microbiota modula la salud es comparable en ambas especies, lo que explica que patologías comunes en humanos y perros, como la obesidad, las enfermedades inflamatorias o la diabetes mellitus, se asocien a condiciones disbióticas semejantes (Hernández et al., 2022).

Además, estas similitudes se extienden a aspectos ecológicos y evolutivos. Debido a la domesticación, los perros han sufrido una enorme fuerza selectiva en el sistema digestivo y metabólico, al compartir recursos alimenticios con los humanos (Coelho et al., 2018). Al tratarse de una especie omnívora y monogástrica, presentan adaptaciones genéticas específicas, como la selección positiva de genes relacionados con la digestión del almidón (Hernández et al., 2022). Como animales de compañía, los perros conviven con humanos, exponiéndose a los mismos factores ambientales, lo que modula de manera paralela su microbiota intestinal. Este entorno compartido también incluye al acceso a alimentos industrializados, estilo de vida sedentario y tratamientos médicos similares, reforzando aún más las similitudes metabólicas y microbianas (Filippo et al., 2024). Estas similitudes en cuanto al entorno han provocado que la composición microbiana de individuos sin relación genética que cohabitan presentan patrones más similares que aquellos parientes no convivientes, tanto de la misma especie como en distintas. Se ha demostrado, por ejemplo, que los perros comparten más flora cutánea y oral con sus tutores que con otros perros. Aunque se mantiene cierto patrón hereditario tanto en el caso humano como canino, el ambiente sigue siendo el principal factor modulador (Kleber et al., 2022).

Desde un punto de vista experimental, los perros ofrecen ventajas frente a otros modelos animales: sus condiciones ambientales pueden ser manipuladas para el estudio y su estructura del tracto gastrointestinal, que incluye un ciego pequeño y una fermentación colónica predominante, se

asemeja al humano más que al sistema digestivo de roedores, una especie principalmente herbívora (Bell et al., 2008).

Finalmente, a diferencia de los estudios realizados en humanos, la mayoría de los estudios caninos se han centrado en la fracción bacteriana de la microbiota, por lo que se reconoce la necesidad de expandir el análisis a otros reinos microbianos y de integrar la dimensión funcional del microbioma. La relación simbiótica entre huésped y microbiota solo puede entenderse completamente mediante la asociación entre estructura filogenética y función metabólica, lo que permitirá identificar biomarcadores, dianas terapéuticas y mecanismos de acción relevantes para ambas especies (Hernández et al., 2022).

5.3 Oncología comparada: microbioma y cáncer en humanos y animales.

5.3.1 Estudio comparado de cánceres espontáneos en animales y humanos.

En 2003, el Centro para la Investigación del Cáncer del Instituto Nacional del Cáncer reconoció el valor de los tumores espontáneos en animales de compañía como modelo para el cáncer humano y creó el Programa de Oncología Comparativa (Nance et al 2022).

Desde entonces múltiples estudios han utilizado neoplasias espontáneas en perros y gatos como modelos de estudio en medicina humana. A continuación, se describen los principales tipos tumorales en los que el modelo animal ha demostrado ser útil en oncología comparativa.

➤ Osteosarcoma

El osteosarcoma (OSA) es el tumor maligno óseo primario más frecuente tanto en humanos como en perros, y el modelo canino ha sido ampliamente estudiado debido a su notable similitud con la enfermedad humana. Ambos desarrollan el tumor en localizaciones similares, con histología comparable, presentaciones clínicas análogas y respuestas paralelas a los tratamientos estándar como la cirugía y la quimioterapia (Ranieri et al., 2013; Nance et al., 2022).

La incidencia en la especie canina es significativamente mayor en comparación a la humana, especialmente en razas grandes y gigantes, donde el riesgo puede ser hasta 61 veces superior. Además, la forma canina de la enfermedad es más agresiva, con tasas de supervivencia del 5% si solo se recurre a cirugía. En ambas especies la metástasis pulmonar constituye la principal causa de muerte (Rowell et al., 2011).

A nivel molecular y biológico, se han identificado notables similitudes entre ambas especies. Estudios de expresión génica revelan que los tumores caninos y humanos comparten perfiles transcriptómicos globales; incluso, en análisis conjuntos las muestras no se agrupan por especie, lo que sugiere una biología tumoral común (Ranieri et al., 2013). Esta similitud ha permitido que los perros sean incluidos en ensayos clínicos para tratamientos humanos, como en las técnicas de

salvamento de extremidades. Desde el punto de vista genético, ambos presentan alteraciones en rutas críticas, como la vía supresora tumoral p53. El gen TP53 canino muestra mayor similitud con el humano que con el de otros modelos, como el ratón. Las mutaciones espontáneas de este gen en el perro lo convierten en el modelo más relevante para los humanos. Análisis recientes han identificado vías diferenciadas en la expresión de genes relacionados con la supervivencia a corto y largo plazo, como la del AMPc, las quimiocinas y la adhesión celular, también alteradas en cáncer humano (Rowell et al., 2011).

Asimismo, ambos comparten alteraciones estructurales del ADN. Un estudio de Thomas et al., (2009) sobre 38 tumores caninos reveló cariotipos complejos y caóticos, con amplificaciones en oncogenes como MYC y KIT, alteraciones que se han vinculado al pronóstico clínico en humanos.

En conclusión, la alta incidencia de osteosarcoma en perros, junto con la diversidad racial y la frecuencia de formas hereditarias, representa una oportunidad excelente para identificar vías patogénicas y validar dianas terapéuticas (Rowell et al., 2011).

➤ Mastocitoma

En el hombre las neoplasias avanzadas de mastocitos son poco frecuentes, de mal pronóstico y con opciones terapéuticas limitadas debido a la escasez de modelos preclínicos adecuados. En cambio, en perros, los mastocitomas representan el tumor cutáneo maligno más común. Al igual que en humanos, los mastocitomas de alto grado en perros presentan un pronóstico desfavorable y una supervivencia reducida (Willmann et al., 2019).

En ambas especies se han descrito formas indolentes y agresivas de la enfermedad y la presencia de mutaciones activadoras del gen KIT es un hallazgo común en los mastocitos neoplásicos. Estas mutaciones están implicadas en la patogénesis del tumor y han motivado el desarrollo de inhibidores de la tirosina quinasa dirigidos contra KIT. No obstante, las respuestas clínicas son variables y muchas veces transitorias, lo que plantea un reto terapéutico tanto en medicina humana como veterinaria (Willmann et al., 2019).

En los mastocitomas caninos de baja diferenciación, que corresponden a una forma maligna, se ha observado una mayor expresión de citocinas angiogénicas en comparación con los grados más bajos, lo que sugiere una posible liberación por parte de los mastocitos tras la activación del receptor c-KIT, funcionando como un marcador angiogénico con potencial valor diagnóstico interespecie. Mutaciones similares en el receptor c-KIT también se han identificado en tumores humanos, lo que refuerza la utilidad del mastocitoma canino como modelo para estudiar a angiogénesis mediada por mastocitos y explorar nuevas estrategias terapéuticas, como la inhibición de su degranulación tras la activación de KIT (Ranieri et al., 2013).

Actualmente los esfuerzos se centran en optimizar el diagnóstico, mejorar las herramientas pronósticas y desarrollar tratamientos eficaces. En este sentido parámetros ya establecidos en medicina humana, como el estado mutacional de KIT, la expresión aberrante de marcadores de superficie (CD2, CD25, CD30) o el nivel sérico de triptasa, deberían ser evaluados en mastocitomas caninos para valorar su aplicabilidad como biomarcadores bien diagnósticos o pronósticos (Willmann et al., 2019).

Los mastocitomas, debido a su mayor prevalencia, ofrecen una valiosa oportunidad para investigar nuevas combinaciones farmacológicas y evaluarlas in vivo, especialmente en casos de alto grado o metastásicos, así como para el estudio de los mecanismos angiogénicos e inmunológicos que impulsan su progresión (Willmann et al., 2019).

➤ Carcinoma prostático

Aunque relativamente infrecuente en perros, el carcinoma prostático es una de las principales causas de mortalidad en hombres. Las glándulas prostáticas de ambas especies comparten notables similitudes anatómicas, fisiológicas y funcionales, lo que posiciona al perro como un modelo valioso para el estudio del carcinoma prostático humano (Ryman-Tubb et al., 2022).

En el hombre, el cáncer prostático suele ser andrógeno-dependiente en el momento del diagnóstico, por lo que el principal tratamiento avanzado para esta enfermedad se basa en terapias de privación androgénica. El principal desafío de estas terapias es su limitada eficacia a largo plazo, ya que frecuentemente progresan hacia un estadio incurable, el cáncer de próstata resistente a la castración (Ryman-Tubb et al., 2022). En contraste, en perros se ha observado mayor frecuencia de diagnóstico en individuos castrados, lo que sugiere que el carcinoma prostático canino podría desarrollarse de manera andrógeno-independiente, con una progresión más agresiva y un pronóstico generalmente desfavorable (Oh & Cho, 2023).

A nivel molecular, los andrógenos desempeñan un papel clave en la regulación génica a través de su unión con los receptores que activan rutas implicadas en la proliferación celular, secreción proteica y regulación del ciclo celular. En los cánceres humanos, estas rutas pueden alterarse favoreciendo la progresión tumoral. Sin embargo, se ha evidenciado que un porcentaje significativo de pacientes humanos desarrolla la enfermedad a través de vías no dependientes del receptor androgénico, lo que aproxima el modelo canino, cuyos receptores androgénicos no se ven afectados a formas hormonorresistentes del cáncer prostático humano (Oh & Cho, 2023).

➤ Cáncer de mama

Los tumores mamarios en perros y humanos comparten numerosas características clínicas, histológicas y moleculares. Ambas especies presentan dependencia hormonal, patrones similares de metástasis, edades comparables al inicio de la enfermedad y una influencia significativa de

factores ambientales en la carcinogénesis. Aproximadamente el 60% de los cánceres de mama humanos y el 45% de los caninos expresan receptores de estrógenos, lo que evidencia una vía común hormonal implicada en su desarrollo (Oh & Cho, 2023).

Las incidencias en mujeres y perras son comparables. Al igual que en humanos, los tumores mamarios caninos presentan distintos subtipos histopatológicos y moleculares. En ambos casos, el carcinoma invasivo es el tipo histológico más común, y los factores pronósticos -como el tamaño tumoral, la presencia de metástasis en linfonodos y el estadio clínico- son similares y determinantes del desenlace clínico (Nance et al., 2022).

Recientemente se ha identificado un subtipo de tumor mamario canino que presenta un perfil molecular similar al carcinoma *basal-like* humano, uno de los subtipos más agresivos. Esta similitud posiciona al perro como un modelo traslacional valioso para el estudio de este subtipo tumoral (Watson et al., 2023).

En gatos, el carcinoma mamario felino también guarda similitudes notables con el cáncer de mama humano, tanto en la edad de aparición, como en su agresividad, patrón metastásico, y respuesta al tratamiento. Esta neoplasia constituye la tercera más común en la especie felina y la más letal. Se considera un modelo especialmente útil en el estudio del cáncer de mama humano metastásico, debido a que reproduce etapas clave de la progresión tumoral que no pueden ser modeladas en ratones. En este sentido, se han desarrollado modelos murinos trasplantables a partir de tumores felinos primarios, los cuales conservan las características histológicas y de expresión génica del tumor original, proporcionando herramientas de gran valor para la investigación traslacional orientada a mujeres con cáncer de mama avanzado (Hassan et al., 2017).

➤ Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias de mayor incidencia en medicina humana, especialmente en hombres. Sin embargo, este es poco común en perros, con una incidencia del 1%. En ambos casos la cirugía constituye el tratamiento de elección, donde la especie canina presenta mayor tasa de recurrencia y metástasis, pero debido a la tasa de éxito de la terapia de bloqueo de puntos de control inmunitario en medicina humana, la aplicación de terapias sistémicas dirigidas en veterinaria está recibiendo atención como alternativa de tratamiento (Oh & Cho, 2023).

Los cánceres pulmonares caninos han surgido como modelos comparativos prometedores. Especialmente en el estudio del carcinoma pulmonar no microcítico en pacientes humanos. Aunque si bien existen similitudes clínicas, persisten diferencias moleculares relevantes, por lo que se requieren estudios adicionales para validar el uso del modelo canino en el desarrollo y evaluación de terapias dirigidas para el cáncer de pulmón (Oh & Cho, 2023).

➤ Cáncer de vejiga

El cáncer de vejiga, carcinoma urotelial o carcinoma de células transicionales, es una neoplasia común en humanos y también en perros. Sus similitudes son notables a nivel histológico, molecular, inmunológico y clínico. Ambas especies presentan tumores con patrones biológicos comparables, incluyendo la capacidad de invasión local hacia estructuras del tracto urinario y la propensión a metastatizar de manera loco-regional y a distancia (Nance et al., 2022; Oh & Cho, 2023).

Debido a estas semejanzas el modelo canino ha demostrado ser especialmente útil en el estudio de biomarcadores moleculares, así como en la evaluación de terapias dirigidas. Se ha evidenciado que los genes mutados en tumores vesicales caninos tienden a estar regulados negativamente a nivel transcripcional, y que la expresión génica dentro de ciertas bandas citogenéticas sigue patrones similares a los observados en el cáncer de vejiga humano (Oh & Cho, 2023).

➤ Glioma

Los gliomas caninos y humanos representan los tumores cerebrales más frecuentes y uno de los más letales. En el caso de los perros aparece sobrerrepresentado en razas braquicéfalas. A pesar de los distintos tratamientos la supervivencia en ambas especies es extremadamente baja (Oh & Cho, 2023).

Se han identificado múltiples alteraciones moleculares implicadas en el glioblastoma multiforme humano, siendo las tres principales vías afectadas las de la señalización RTK/RAS/PI3K, RB y p53. De forma paralela, estudios realizados en gliomas caninos han revelado alteraciones genéticas en genes homólogos, incluyendo RTK/RAS/PI3K, RB, p53, CDKN2A y CDKN2B, lo que pone en manifiesto una notable similitud en los mecanismos moleculares subyacentes entre gliomas humanos y caninos (Oh & Cho, 2023).

➤ Melanoma

El melanoma es el cáncer de piel más común en humanos, relacionado con la exposición solar. En contraste, en perros rara vez aparece en la piel externa, ya que el pelo actúa como barrera ante la radiación solar. En su lugar, los melanomas caninos se presentan con mayor frecuencia en la cavidad oral y en los lechos ungueales (Oh & Cho, 2023).

El tratamiento de esta neoplasia continúa siendo un reto, ya que la quimioterapia tradicional no ha demostrado ser eficaz. No obstante, los avances recientes en terapias dirigidas e inmunoterapia han mejorado significativamente el pronóstico en pacientes humanos. En lo perros el tratamiento es la resección quirúrgica, aunque debido a su alta tasa de metástasis, por sí solo no es suficiente,

y requiere el uso de quimioterapia sistémica para reducir el riesgo de diseminación tumoral (Oh & Cho, 2023).

El melanoma humano y canino comparten características moleculares, lo que lo posiciona como un modelo preclínico adecuado para el estudio. Se han identificado mutaciones en genes de pacientes caninos que también se encuentran alterados en melanomas humanos, además de la activación de las mismas vías de señalización. También se ha observado la expresión de PD-L1- una proteína que inhibe al sistema inmunitario en el control antitumoral- tal como ocurre en humanos, reforzando el potencial de aplicar inmunoterapias e inhibidores de puntos de control inmunológico en caninos (Oh & Cho, 2023).

➤ Leucemia

La leucemia es una neoplasia hematológica maligna común en perros y humanos. Estudios realizados en el genoma de pacientes caninos leucémicos muestran mecanismos similares a los humanos. En ambas especies el gen RB1 es eliminado en la leucemia linfocítica crónica, y el gen BCR-ABL se fusiona en la leucemia mieloide crónica. Este descubrimiento está siendo utilizado en el monitoreo de la remisión citogenética. Por otro lado, el aumento de la expresión de c-KIT123 en la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia linfocítica crónica proporciona una opción de tratamiento en medicina veterinaria mediante el uso de inhibidores de la tirosina quinasa, utilizado comúnmente en pacientes humanos con leucemia (Oh & Cho, 2023).

➤ Linfoma

El linfoma presenta una incidencia comparable en perros y humanos. Además, comparten múltiples aspectos a nivel citogenético, clínico, patológico y molecular, incluyendo la biología tumoral, el comportamiento de la enfermedad y diversas aberraciones genéticas (Oh & Cho, 2023).

Tanto en humanos como en perros los linfomas de células B son más frecuentes que los de células T (Nance et al., 2022). Dentro de los primeros, el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) representa el subtipo más común de Linfoma no Hodgkin en ambas especies y el tratamiento se basa en esquemas similares de quimioterapia. Este ha sido ampliamente estudiado en el modelo canino. Los perfiles de expresión génica y análisis inmunohistoquímicos revelaron similitudes significativas, además se han identificado subtipos de DLBCL con diferentes tiempos de supervivencia que coinciden con los patrones observados en humanos (Oh & Cho, 2023).

Un aspecto distintivo del modelo canino es la alta prevalencia de linfoma en ciertas razas, lo que sugiere predisposición genética específica. Además de la prevalencia, la distribución específica de linfomas B y T también se ha demostrado estar influenciada por la raza. Así, por ejemplo, linfomas de células T son más frecuentes en husky siberiano y shih tzu, mientras que cocker

spaniel y basset hound presentan mayor incidencia de linfomas de células B. Este hecho refuerza la hipótesis de susceptibilidad genética (Rowell et al., 2011).

La base citogenética del linfoma también parece ser común en humanos y perros. El análisis de ciertos subtipos, como el linfoma de Burkitt y el linfoma linfocítico pequeño, revelaron anomalías similares a las observadas en humanos, lo que sugiere la existencia de una vía patogénica compartida o un origen evolutivo común (Rowell et al., 2011).

El uso de perros como modelo para el estudio del linfoma también ha sido respaldado por su participación en ensayos clínicos. Dadas las características compartidas han sido incorporados en estudios de nuevas terapias dirigidas. Un ejemplo es el ensayo clínico con PCI-32765, un inhibidor selectivo e irreversible de la tirosina quinasa de Bruton, que bloquea la activación de células B. Tras tratar ocho perros, tres mostraron estabilidad en la enfermedad y otros tres una respuesta parcial, entre ellos una reducción del 77% del tamaño tumoral en un paciente (Rowell et al., 2011). Consecuentemente este compuesto se ha estudiado en humanos con neoplasias de células B y actualmente constituye un tratamiento para el linfoma (Wang et al., 2022). Otro caso es un estudio piloto que evalúa el uso de un anticuerpo monoclonal anti-HLA-DR humanizado (IgG4) en perros con linfoma. En ellos se ha demostrado su unión eficaz a linfocitos malignos, por lo que se encuentra en desarrollo para ensayos clínicos en humanos (Rowell et al., 2011).

5.3.2 Mecanismos por los cuáles el microbioma influye en la carcinogénesis.

El microbioma puede contribuir a la carcinogénesis a través de múltiples mecanismos que actúan de forma directa o indirecta. Entre estos destacan la producción de metabolitos genotóxicos, la disregulación inmunitaria y el mantenimiento de un entorno inflamatorio crónico (Picardo et al., 2019).

Algunos microorganismos presentes en el tejido tumoral, en tejidos adyacentes o incluso en localizaciones distantes del tumor pueden influir en el desarrollo y progresión del cáncer (Picardo et al., 2019). Las bacterias pueden llegar al tumor por permeabilidad vascular o migrar desde cavidades mucosas, especialmente si existe disbiosis. Una vez allí, son capaces de modificar la infiltración inmunitaria, alterar la señalización inflamatoria y participar en el remodelado del entorno tumoral (Cullin et al., 2021). Además, se ha sugerido que tanto hongos como bacteriófagos también contribuyen al desarrollo de ciertos tipos de cánceres, principalmente gastrointestinales (Sepich-Poore et al., 2021).

El microambiente tumoral hipóxico favorece el crecimiento de bacterias anaeróbicas como *Clostridia*, mientras que áreas necróticas del tumor pueden liberar compuestos que atraen la colonización bacteriana. Este entorno alterado provoca inmunosupresión, activación de respuestas inflamatorias y permeabilidad vascular, permitiendo la presentación de antígenos

tumorales y la colonización bacteriana. Así, especies como *Fusobacterium nucleatum* han sido repetidamente asociadas a tumores como el colorrectal. Estas bacterias, así como sus metabolitos, alteran las mucosas aumentando los infiltrados de células inmunitarias, liberando citocinas y activando vías oncogénicas como Wnt/ β -catenina, ERK, PI3K o STAT3. Estas alteraciones no se limitan al tejido tumoral, si no que el tejido adyacente también se encuentra afectado, presentando similitudes en la composición microbiana, con respecto a otras zonas lejanas al tumor, debido a la señalización inflamatoria alterada en el entorno tumoral (Picardo et al., 2019; Cullin et al., 2021).

A nivel metabólico, la reducción de bacterias productoras de butirato se ha relacionado con tumores colónicos, al disminuir su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador, además de aumentar la permeabilidad del epitelio intestinal permitiendo la entrada de bacterias. Otros metabolitos, como el ácido desoxicólico, han demostrado potencial carcinogénico al activar más vías como la de la Wnt/ β -catenina e inducir inflamación y formación tumoral a nivel intestinal (Picardo et al., 2019). Por otro lado, algunas bacterias intestinales pueden generar compuestos genotóxicos, como la colibactina, que induce daño en el ADN y favorece la mutagénesis. También modulan directamente oncogenes y promueve un entorno tumoral favorable mediante la alteración de la respuesta inmunitaria (Wong-Rolle et al., 2021). La disbiosis, al alterar la homeostasis del sistema inmune, puede promover una respuesta inflamatoria crónica, activar células inmunes como Th17 o neutrófilos, e incitar un estado inflamatorio sistémico (Gopalakrishnan et al., 2018).

Además del efecto sobre la inmunidad innata, el microbioma también participa en la modulación de la inmunidad adaptativa, influyendo en la activación o el agotamiento de células T. Algunos metabolitos microbianos derivados del triptófano, por ejemplo, activan receptores específicos en células T y promueven la tumorigénesis. Asimismo, ciertas vesículas extracelulares microbianas pueden transportar moléculas inmunomoduladoras que actúan local o sistémicamente en la regulación de la inflamación (Cullin et al., 2021).

También se ha descubierto que los microbios intratumorales son específicos de tipo tumoral y podrían influir en la evolución y respuesta al tratamiento. Si bien pocas bacterias son directamente oncogénicas, muchas pueden facilitar el desarrollo tumoral a través de distintos mecanismos como el aumento de la mutagénesis, la regulación de oncogenes y vías oncogénicas y la modulación del sistema inmunitario del huésped (Wong-Rolle et al., 2021).

En el ámbito veterinario estos mecanismos también han sido observados. En perros, la disbiosis intestinal induce inflamación crónica, lo que favorece procesos como proliferación celular, metástasis y angiogénesis. Se ha demostrado la presencia de translocación bacteriana desde el intestino hacia otros órganos, así como la activación de receptores inmunitarios como TLR4 y la

alteración de las respuestas inmunes sistémicas, todos ellos factores que contribuyen al desarrollo tumoral. Además, se ha observado que el microbioma influye en la eficacia de terapias oncológicas y en la aparición de efectos adversos, lo que refuerza la utilidad del perro como modelo comparativo en oncología traslacional (Aluai-Cunha et al., 2023;Filippo et al., 2024).

En conjunto, el microbioma actúa como actor clave en la carcinogénesis, participando en cada etapa del proceso, desde la iniciación hasta la progresión tumoral y respuesta terapéutica, tanto en medicina humana como veterinaria.

5.3.3 Evidencias del papel del microbioma en distintas neoplasias.

Las alteraciones del microbioma han sido estudiadas en distintos tipos de cáncer por su papel en la iniciación, progresión y respuesta terapéutica del mismo.

El cáncer colorrectal es uno de los más estudiados con relación al microbioma, debido a su estrecho contacto con una rica diversidad bacteriana intestinal. Se ha encontrado que la microbiota del tejido tumoral difiere significativamente de la fecal. En el tumor colónico aumentan las Fusobacterias y Firmicutes. En particular, *Fusobacterium nucleatum* ha sido consistentemente identificado en tumores colónicos humanos y animales. A pesar de que su papel causal aún no se ha esclarecido, esta bacteria ha sido asociada a un mayor grado histológico, resistencia a la quimioterapia y menor supervivencia general. Además, persiste en lesiones metastásicas y su erradicación con metronidazol ha mostrado una reducción del crecimiento tumoral (Picardo et al., 2019;Cullin et al., 2021;Wong-Rolle et al., 2021).

En el adenocarcinoma ductal pancreático se ha demostrado que bacterias intestinales migran al páncreas y alteran su microambiente inmunitario. La eliminación del microbioma en modelos murinos mejora la infiltración de células T CD4+ y CD8+, y disminuye las células supresoras mieloides, ralentizando el crecimiento tumoral. La repoblación bacteriana, sin embargo, restablece el ambiente inmunosupresor (Picardo et al., 2019).

La microbiota también se encuentra alterada en el cáncer de pulmón, especialmente en pacientes con historial de tabaquismo intenso, donde se reveló una menor presencia de *Acinetobacter* y *Acidovorax*, y mayor de *Streptococcus* y *Prevotella*. Por otro lado, *Veilonella* y *Megasphaera* se han propuesto como biomarcadores sensibles y específicos para cáncer de pulmón. Además, *Streptococcus* y *Veilonella* se han relacionado con la activación de vías oncogénicas PI3K y ERK (Picardo et al., 2019).

El tejido mamario, incluyendo el tumor y la región adyacente, contiene su propio microbioma. Se han identificado diferencias en la composición microbiana entre tejidos tumorales y sanos, así como entre distintos subtipos moleculares del cáncer. Se ha reportado una menor abundancia bacteriana en el tumor, lo que se asocia con una reducción en la expresión de genes

antimicrobianos, lo que podría favorecer la carcinogénesis (Picardo et al., 2019). La microbiota intestinal también puede influir en el cáncer de mama mediante la producción de metabolitos tóxicos como la cadaverina, que alcanzan el tejido mamario por vía sistémica (Wong-Rolle et al., 2021). Además, la microbiota del tracto reproductivo también muestra alteraciones asociadas al cáncer. Se han detectado perfiles microbianos específicos en ovarios, trompas de Falopio, cuello uterino y endometrio, asociados con distintos tipos de cáncer ginecológico (Picardo et al., 2019).

Diversas bacterias como *Escherichia coli* y *Mycoplasma hominis* han sido detectadas en tejido prostático tumoral. En modelos murinos, su inoculación provocó inflamación y aceleró la progresión del adenocarcinoma prostático. Polimorfismos en genes de citocinas como IL-8 y IL-10 también se asocian con riesgo aumentado, indicando que la inflamación mediada por microbiota puede ser crucial en su desarrollo (Picardo et al., 2019).

En el carcinoma escamoso oral y el cáncer de esófago se ha documentado la presencia de bacterias como *F. nucleatum*, asociadas a pronóstico desfavorable y mayor infiltración tumoral. La disbiosis oral también se vincula con la aparición de cáncer, en parte por la expansión de patógenos oportunistas como *Streptococcus mutans* y *Porphyromonas gingivalis* (Cullin et al., 2021; Wong-Rolle et al., 2021).

Por último, estudios murinos han demostrado que ciertas bacterias de la piel, como *Staphylococcus epidermidis*, pueden ejercer efectos protectores al producir compuestos que inhiben la proliferación celular tumoral. Además, en muestras de melanoma se encontró aumento de *Fusobacterium* y *Trueperella* (Wong-Rolle et al., 2021).

La evidencia del papel del microbioma en distintos tipos de cánceres en medicina veterinaria también ha sido constatada. En linfomas caninos y felinos, se ha observado una reducción de la diversidad microbiana intestinal, un aumento de *Streptococcus* y una disminución de géneros beneficiosos como *Faecalibacterium* considerado inmunomodulador. En distintos tumores agresivos se correlacionaron cambios microbianos con alteraciones hematológicas, como disminuciones en el hematocrito. En perros con tumores colorrectales epiteliales, la microbiota fecal se alteró con aumento de *Enterobacteriaceae*, *Porphyromonas*, *Helicobacter*, y menor presencia de *Ruminococcaceae* y *Faecalibacterium*. En el cáncer mamario canino se han encontrado perfiles microbianos específicos tanto en tejido tumoral, como en la saliva y las heces. *Bacteroides* fue identificado como un biomarcador compartido, lo que sugiere una posible migración bacteriana entre compartimentos corporales. (Herstad et al., 2018; Zheng et al., 2022; Aluai-Cunha et al., 2023; Bae et al., 2023; Breczko et al., 2024).

Tipo de cáncer	Hallazgos microbiológicos clave	Especies implicadas	Evidencia en veterinaria
-----------------------	--	----------------------------	---------------------------------

Colorrectal	Aumento de especies asociadas a menor supervivencia y resistencia a quimioterapia.	<i>Fusobacterium nucleatum</i> , Firmicutes	Aumento de especies patógenas como <i>Helicobacter</i> y reducción de otras beneficiosas como <i>Faecalibacterium</i> .
Pancreático	Migración de bacterias intestinales al páncreas, alteración del microambiente tumoral causando inmunosupresión.	Microbiota intestinal, sin especificar.	No documentado.
Pulmonar	Activación de vías oncogénicas como PI3K y ERK.	<i>Streptococcus</i> , <i>Veillonella</i>	No documentado.
Mamario	Reducción de expresión de genes antimicrobianos y alteraciones por metabolitos tóxicos como cadaverina.	Microbiota intestinal, sin especificar.	<i>Bacteoides</i> surge como biomarcador en distintos perfiles microbianos específicos.
Prostático	En modelos murinos la inflamación mediada por la microbiota se asocia a progresión tumoral.	<i>E. coli</i> , <i>Mycoplasma hominis</i>	No documentado
Oral y esofágico	Presencia de patógenos orales asociados a peor pronóstico.	<i>F. nucleatum</i> , <i>S. mutans</i> , <i>P. gingivalis</i>	No documentado
Melanoma	Aumento de bacterias patógenas.	<i>Fusobacterium</i> , <i>Trueperella</i>	No documentado
Linfoma	No documentado	<i>Streptococcus</i> , <i>Faecalibacterium</i>	Disbiosis intestinal; aumento de especies patógenas y disminución de géneros beneficiosos.

Figura 1: Implicación del microbioma en distintos tipos de cáncer humano y animal. Fuente: propia.

5.4 Impacto del microbioma en el tratamiento del cáncer.

La microbiota intestinal no solo participa en la carcinogénesis, sino que también juega un papel clave en la respuesta a las terapias contra el cáncer. Se ha demostrado su influencia tanto en la

eficacia como en la toxicidad de tratamientos como la quimioterapia y la inmunoterapia, a través de su capacidad para modular el sistema inmune y la expresión génica (Helmink et al., 2019).

A pesar de los avances terapéuticos, la resistencia al tratamiento y los efectos adversos siguen siendo grandes desafíos en la lucha contra el cáncer. En este contexto, el estudio de los microbios asociados a esta enfermedad abre nuevas oportunidades clínicas (Zhao et al., 2023).

La mayoría de las estrategias se enfocan en la microbiota intestinal por su rol central en la regulación inmunitaria, más que en las comunidades microbianas locales de los tejidos afectados (Suraya et al., 2020).

5.4.1 Influencia del microbioma en la respuesta a tratamientos oncológicos.

➤ Quimioterapia

La microbiota intestinal desempeña un papel fundamental en la respuesta a distintos tratamientos, incluyendo la quimioterapia. En modelos preclínicos, se ha observado que ciertos fármacos, como la ciclofosfamida, presentan una mejor respuesta en individuos donde existe mayor permeabilidad intestinal, permitiendo la translocación bacteriana que estimula la activación de células T helper 17, lo que favorece una respuesta antitumoral sistémica (Helmink et al., 2019). Así ciertos perfiles microbianos se han vinculado a mejores respuestas. En cáncer de mama, una mayor abundancia de bacterias como *Akkermansia muciniphila*, *Clostridiales* y *Bifidobacteriaceae* se ha correlacionado con mayor eficacia de fármacos como la doxorubicina. Además, *Firmicutes* aumenta la eficacia frente al tratamiento, al producir AGCC (Li et al., 2023).

Sin embargo, alrededor de 40 fármacos citotóxicos, pueden ser metabolizados por bacterias intestinales, lo que demuestra el impacto directo del microbioma en la resistencia a la actividad de los quimioterápicos. Por ejemplo, la administración de antibióticos reduce la eficacia de compuestos como el 5-fluorouracilo en el cáncer colorrectal y del cisplatino en cánceres extraintestinales, mientras que bacterias como *Fusobacterium nucleatum* han sido asociadas a recurrencias tras la quimioterapia. En cánceres extraintestinales como el de páncreas, mama o pulmón, bacterias como *Gammaproteobacteria* o *Mycoplasma hyorhinis* pueden inactivar agentes como la gemcitabina mediante desaminación, disminuyendo su efecto a antitumoral (Li et al., 2023).

Por otro lado, el butirato se considera un metabolito bacteriano con creciente relevancia, por su efecto potenciador de la quimioterapia, al estimular la apoptosis en células tumorales y preservar la integridad de la mucosa intestinal mediante la disminución de microorganismos proinflamatorios. Sin embargo, presenta un efecto dual: a bajas concentraciones puede favorecer la proliferación de células aberrantes en el colon, mientras que a niveles elevados suprime el crecimiento de estas (Li et al., 2023).

➤ Inmunoterapia

La microbiota intestinal ha demostrado tener un papel clave en la modulación de la respuesta a los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), un tipo de inmunoterapia que desbloquea la respuesta inmune contra células tumorales. Estudios en distintos tipos de cáncer, como el melanoma, cáncer de pulmón y gastrointestinales han identificado firmas microbianas específicas asociadas a pacientes que responden favorablemente a estas terapias (Peng et al., 2020; Suraya et al., 2020).

En general, una mayor diversidad bacteriana y el enriquecimiento de ciertos taxones como *Faecalibacterium*, *Ruminococcaceae*, *Clostridiales*, *Prevotella*, *Eubacterium* y *Lactobacillus* se asocian como una mejor respuesta a los ICI, mientras que la abundancia de *Bacteroidales* se ha vinculado a respuestas desfavorables. Estos efectos se relacionan con la activación de células T efectoras CD4+ Y CD8+, una mayor producción de citocinas, y una reducción de células T reguladoras (Gopalakrishnan et al., 2018).

Los mecanismos mediante los cuales la microbiota influye en la inmunoterapia incluyen la interacción con células presentadoras de antígenos, la producción de citocinas y la generación de metabolitos como los AGCC, especialmente el butirato. Se ha observado que ciertas especies bacterianas mejoran la eficacia de anticuerpo anti-CTLA-4, promoviendo la maduración de células dendríticas (Suraya et al., 2020).

Más allá de la eficacia, la microbiota también modula la toxicidad asociada a los ICI. Por ejemplo, *Bacteroidetes* y *Bifidobacterium* se han vinculado con una menor incidencia de colitis inducida por inmunoterapia, mientras que *Firmicutes* puede tener efectos duales, tanto beneficiosos como perjudiciales, en este contexto (Helmink et al., 2019; Suraya et al., 2020).

Por ello la identificación de perfiles microbianos asociados a la respuesta inmunoterapéutica ha impulsado el uso de herramientas de aprendizaje automático para predecir qué pacientes podrían beneficiarse de los ICI, generando un creciente interés en la modulación del microbioma como estrategia complementaria para mejorar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia oncológica (Fernandes et al., 2022).

En veterinaria, mientras se espera la disponibilidad comercial de anticuerpos monoclonales anti-PD-1, PD-L1 o CTLA-4 específicos para perros, ya se están empleando otras inmunoterapias, tanto de manera única como en combinación con tratamientos como la quimioterapia o radiación, permitiendo evaluar los efectos sinérgicos o adversos sobre el microbioma canino (Kleber et al., 2022).

5.4.2 Manipulación terapéutica del microbioma.

➤ Prebióticos, probióticos, simbióticos y postbióticos

Los bióticos -prebióticos, probióticos, simbióticos y postbióticos- modulan el microbioma intestinal mediante mecanismos como la producción de AGCC, el refuerzo de la barrera intestinal y la regulación de la respuesta inmune. Esto hace que se posicionen como una herramienta emergente para la nutrición personalizada, prevención y terapias complementarias en enfermedades inflamatorias e inmunomediadas. Su integración en estrategias clínicas supone una mejora en la salud intestinal y sistémica (Smolinska et al., 2025).

Los prebióticos son componentes no digeribles, como la inulina y los fructooligosacáridos (FOS), que estimulan selectivamente bacterias beneficiosas. Han demostrado aumentar la producción de AGCC, como el butirato, y potenciar los efectos de tratamientos como la quimioterapia y radioterapia, tanto en modelos animales como humanos (Helmink et al., 2019;Schmitz, 2024).

Los probióticos son microorganismos vivos que, en cantidades adecuadas, ofrecen beneficios a la salud (Helmink et al., 2019). Las cepas más comunes incluyen *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, aunque especies de nueva generación como *Faecalibacterium prausnitzii* o *Akkermansia muciniphila* han mostrado resultados prometedores (Vallianou et al., 2020). En oncología, los probióticos han sido investigados por su capacidad para restaurar el balance microbiano (inhibiendo patógenos en el intestino a través de sus metabolitos antimicrobianos), reducir efectos adversos del tratamiento (como diarrea inducida por quimioterapia) y potencialmente mejorar el microambiente tumoral y la inmunidad antitumoral (Helmink et al., 2019;Schmitz, 2024).

Los postbióticos consisten en metabolitos o componentes bacterianos no viables, como los AGCC, que replican los beneficios de los probióticos sin los riesgos asociados a organismos vivos. Se estudian como alternativas seguras en inmunodeprimidos y en prevención del cáncer colorrectal (Helmink et al., 2019).

En perros y gatos se exploran estrategias similares a las humanas, prebióticos como FOS y MOS, promueven el crecimiento de bacterias beneficiosas y la producción de AGCC, y han sido útiles en afecciones digestivas como colitis. Probióticos como *Enterococcus faecium*, *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, han mostrado eficacia en enfermedades como parvovirus y diarrea hemorrágica aguda por *Clostridium perfringens*. Los simbióticos, que combinan prebióticos y probióticos, ofrecen un efecto sinérgico beneficioso en trastornos gastrointestinales pero su evidencia clínica aún es limitada, especialmente en gatos. Postbióticos como el butirato también se están evaluando como alternativas seguras (Wilson & Swanson, 2024).

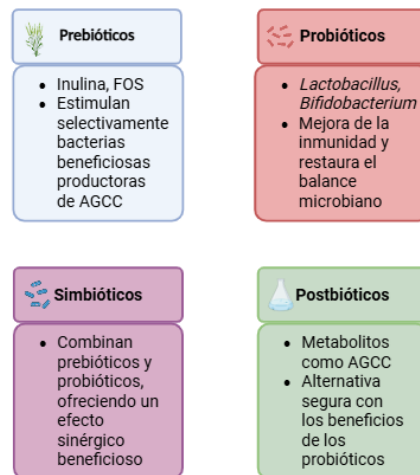


Figura 2: Tipos de bióticos, con ejemplos y su efecto sobre la microbiota. Fuente: propia.

➤ Trasplante de microbiota fecal

Durante la última década, el trasplante de microbiota fecal (TMF) ha sido ampliamente utilizado en el tratamiento de infecciones recurrentes por *Clostridium difficile*, con tasas de éxito altas. Esta técnica, que consiste en transferir la microbiota intestinal de un donante sano a un receptor enfermo, ha mostrado un perfil de seguridad excelente para el tratamiento de enfermedades intestinales, incluso en pacientes inmunocomprometidos (Helmink et al., 2019; Newsome et al., 2022).

En oncología, el uso del TMF, ha sido más limitado, aunque hay un número creciente de ensayos clínicos que lo integran en terapias oncológicas, especialmente en casos de inmunoterapia basada en el bloqueo de puntos de control inmunitario, demostrando beneficios en casos de colitis refractaria por ICI, logrando revertir la inflamación intestinal con un aumento de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* (Helmink et al., 2019; Newsome et al., 2022). Asimismo se ha evidenciado una mejor respuesta antitumoral cuando el TMF complementa tratamientos como oxaliplatino y anti-PD-1 (Newsome et al., 2022). Riquelme et al. demostraron que el TMF en pacientes con cáncer pancreático modifica el entorno microbiano tumoral, influyendo en las vías inflamatorias clave. Otro estudio demostró que el TMF administrado junto con quimioterapia con 5-fluorouracilo previno la disbiosis inducida por el tratamiento (Le Bastard et al., 2018). A pesar de su potencial, no ha sido tan explorado como probióticos o tratamientos dietéticos (Suraya et al., 2020).

Una evolución del TMF es la administración de consorcios bacterianos definidos, diseñados para sinergizar con el sistema inmunitario del huésped y aumentar la eficacia terapéutica, lo cual podría superar las limitaciones y seguridad del TMF convencional (Newsome et al., 2022).

En medicina veterinaria, el TMF es una terapia emergente en perros, debido a sus beneficios terapéuticos, particularmente en el manejo de enfermedades gastrointestinales refractarias, donde ha demostrado mejorar la consistencia fecal más allá del corto plazo comparado con tratamientos como el metronidazol, además de estabilizar y mantener en rango normal el índice de disbiosis. En esta técnica, la selección adecuada del donante juega un rol fundamental, ya que el contenido microbiano del material fecal es clave para reestablecer el equilibrio intestinal del receptor (Tuniyazi et al., 2022).

Se ha planteado que el TMF podría desempeñar un papel en oncología veterinaria, presentándose como una oportunidad única para ensayos clínicos con modelos que permiten estudios longitudinales con recolección múltiple de muestras de heces y sangre, facilitando la identificación de metabolitos clave como la iosina y la hipoxantina, que han sido vinculadas con bacterias intestinales de interés (Kleber et al., 2022).

6. CONCLUSIONES

Este trabajo ha abordado de forma comparada el papel del microbioma en la oncogénesis y en la respuesta terapéutica al cáncer en humanos y animales de compañía, bajo el enfoque integrador de *One Health*. En un contexto de creciente interés social por la salud y bienestar de las mascotas, la necesidad de aplicar el conocimiento científico de forma transversal entre medicina humana y veterinaria es clara.

La literatura revisada ha puesto en manifiesto que la microbiota intestinal, además de desempeñar funciones esenciales en la homeostasis inmunológica y metabólica, puede participar en la carcinogénesis cuando se ve alterada. Mediante mecanismos como la inflamación crónica, la producción de metabolitos genotóxicos y la modulación de la inmunidad antitumoral, la disbiosis juega un papel clave en el desarrollo tumoral.

Perfiles microbianos específicos han sido identificados en distintas neoplasias, asociados a la progresión tumoral, el pronóstico y la respuesta a tratamientos, tanto en medicina humana como veterinaria. Estos hallazgos refuerzan el valor de los animales de compañía, especialmente perros y gatos, como modelos traslacionales relevantes para la investigación oncológica.

El microbioma se presenta así como un elemento con alto potencial como biomarcador diagnóstico, pronóstico y predictor de respuesta terapéutica, además de una posible diana para intervenciones adyuvantes que mejoren la eficacia y reduzcan la toxicidad de tratamientos como la quimioterapia o la inmunoterapia.

No obstante, este trabajo también reconoce importantes limitaciones. La mayoría de la evidencia disponible proviene de modelos preclínicos, siendo aún escasa en el ámbito veterinario. Además, el enfoque predominante ha sido bacteriano, quedando el resto de los componentes del

microbioma como virus, hongos y arqueas sin explorar. A ello se le suma el debate sobre si la disbiosis es causa o consecuencia del cáncer y la heterogeneidad metodológica entre estudios, que dificulta su comparación.

Estas limitaciones subrayan la necesidad de desarrollar nuevas líneas de investigación, que incluyan estudios longitudinales, ensayos clínicos veterinarios controlados y un abordaje integral del ecosistema microbiano.

En conclusión, el microbioma emerge como actor clave y prometedor en la oncología contemporánea. Su estudio desde una perspectiva comparada no solo enriquece nuestra comprensión de cáncer, sino que abre la puerta a intervenciones más precisas, seguras y personalizadas, contribuyendo tanto a la salud humana como a la animal bajo el paradigma *One Health*.

7. BIBLIOGRAFÍA.

Aluai-Cunha, C. S., Pinto, C. A., Correia, I. A. D. F. L., dos Reis Serra, C. A., & Santos, A. A. F. (2023). The animal's microbiome and cancer: A translational perspective. In *Veterinary and Comparative Oncology* (Vol. 21, pp. 166–183). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/vco.12892>

Bae, H., Lim, S. K., Jo, H. E., Oh, Y., Park, J., Choi, H. J., & Yu, D. H. (2023). Fecal microbiome in dogs with lymphoid and nonlymphoid tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37, 648–659. <https://doi.org/10.1111/jvim.16657>

Bell, J. A., Kopper, J. J., Turnbull, J. A., Barbu, N. I., Murphy, A. J., & Mansfield, L. S. (2008). Ecological Characterization of the Colonic Microbiota of Normal and Diarrheic Dogs. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2008, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2008/149694>

Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M. C. C., Charles, T., Chen, X., Cocolin, L., Eversole, K., Corral, G. H., Kazou, M., Kinkel, L., Lange, L., Lima, N., Loy, A., Macklin, J. A., Maguin, E., Mauchline, T., McClure, R., ... Schloter, M. (2020). Microbiome definition revisited: old concepts and new challenges. In *Microbiome* (Vol. 8). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>

Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74, 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>

- Breczko, W. J., Bubak, J., & Miszczak, M. (2024). The Importance of Intestinal Microbiota and Dysbiosis in the Context of the Development of Intestinal Lymphoma in Dogs and Cats. In *Cancers* (Vol. 16). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/cancers16122255>
- Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the Definition of Cancer. *Molecular Cancer Research*, *21*, 1142–1147. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0411>
- Cannon, C. M. (2015). Cats, cancer and comparative oncology. In *Veterinary Sciences* (Vol. 2, pp. 111–126). MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/vetsci2030111>
- Cassidy, L. D., & Venkitaraman, A. R. (2012). Genome instability mechanisms and the structure of cancer genomes. In *Current Opinion in Genetics and Development* (Vol. 22, pp. 10–13). <https://doi.org/10.1016/j.gde.2012.02.003>
- Catherine Sánchez, N. (2013). Knowing and understanding the cancer cell: Physiopathology of cancer. *Revista Medica Clinica Las Condes*, *24*, 553–562. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70659-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70659-X)
- Chen, S., Cao, Z., Prettner, K., Kuhn, M., Yang, J., Jiao, L., Wang, Z., Li, W., Geldsetzer, P., Bärnighausen, T., Bloom, D. E., & Wang, C. (2023). Estimates and Projections of the Global Economic Cost of 29 Cancers in 204 Countries and Territories from 2020 to 2050. *JAMA Oncology*, *9*, 465–472. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.7826>
- Cobbold, S., & Metcalfe, S. (1994). Monoclonal antibodies that define canine homologues of human CD antigens: Summary of the First International Canine Leukocyte Antigen Workshop (CLAW). *Tissue Antigens*, *43*, 137–154. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1994.tb02315.x>
- Coelho, L. P., Kultima, J. R., Costea, P. I., Fournier, C., Pan, Y., Czarnecki-Maulden, G., Hayward, M. R., Forslund, S. K., Schmidt, T. S. B., Descombes, P., Jackson, J. R., Li, Q., & Bork, P. (2018). Similarity of the dog and human gut microbiomes in gene content and response to diet. *Microbiome*, *6*, 72. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0450-3>
- Cortinas, C. (2013). Cáncer: herencia y ambiente. In https://www.google.es/books/edition/C%C3%A1ncer_herencia_y_ambiente/SYW4gvTw19IC?hl=es&gbpv=0.
- Craddock, H. A., Godneva, A., Rothschild, D., Motro, Y., Grinstein, D., Lotem-Michaeli, Y., Narkiss, T., Segal, E., & Moran-Gilad, J. (2022). Phenotypic correlates of the working dog microbiome. *Npj Biofilms and Microbiomes*, *8*. <https://doi.org/10.1038/s41522-022-00329-5>

- Cullin, N., Azevedo Antunes, C., Straussman, R., Stein-Thoeringer, C. K., & Elinav, E. (2021). Microbiome and cancer. In *Cancer Cell* (Vol. 39, pp. 1317–1341). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.08.006>
- de Visser, K. E., & Joyce, J. A. (2023). The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. In *Cancer Cell* (Vol. 41, pp. 374–403). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.016>
- del Campo-Moreno, R., Alarcón-Cavero, T., D'Auria, G., Delgado-Palacio, S., & Ferrer-Martínez, M. (2018). Microbiota and Human Health: characterization techniques and transference. In *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (Vol. 36, pp. 241–245). Elsevier Doyma. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.02.007>
- Destoumieux-Garzón, D., Mavingui, P., Boetsch, G., Boissier, J., Darriet, F., Duboz, P., Fritsch, C., Giraudoux, P., Le Roux, F., Morand, S., Paillard, C., Pontier, D., Sueur, C., & Voituron, Y. (2018). The one health concept: 10 years old and a long road ahead. In *Frontiers in Veterinary Science* (Vol. 5). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00014>
- Di Cerbo, A., Palmieri, B., De Vico, G., & Iannitti, T. (2014). Onco-epidemiology of domestic animals and targeted therapeutic attempts: perspectives on human oncology. In *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* (Vol. 140, pp. 1807–1814). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1664-9>
- Dizon, D. S., & Kamal, A. H. (2024). Cancer statistics 2024: All hands on deck. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74, 8–9. <https://doi.org/10.3322/caac.21824>
- El-Sayed, A., Aleya, L., & Kamel, M. (2021). Microbiota's role in health and diseases. In *Environmental Science and Pollution Research* (Vol. 28, pp. 36967–36983). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14593-z>
- Esteller, M., Dawson, M. A., Kadoch, C., Rassool, F. V., Jones, P. A., & Baylin, S. B. (2024). The Epigenetic Hallmarks of Cancer. In *Cancer discovery* (Vol. 14, pp. 1783–1809). <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-24-0296>
- Fernandes, M. R., Aggarwal, P., Costa, R. G. F., Cole, A. M., & Trinchieri, G. (2022). Targeting the gut microbiota for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 22, 703–722. <https://doi.org/10.1038/s41568-022-00513-x>
- Filippo, D. A., Guardone, L., Listorti, V., & Elisabetta, R. (2024). Microbiome in cancer: A comparative analysis between humans and dogs. In *Veterinary Journal* (Vol. 305). Bailliere Tindall Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2024.106145>

- Garden, O. A., Volk, S. W., Mason, N. J., & Perry, J. A. (2018). Companion animals in comparative oncology: One Medicine in action. In *Veterinary Journal* (Vol. 240, pp. 6–13). Bailliere Tindall Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.08.008>
- Gardner, H. L., Fenger, J. M., & London, C. A. (2016). Dogs as a model for cancer. In *Annual Review of Animal Biosciences* (Vol. 4, pp. 199–222). Annual Reviews Inc. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-022114-110911>
- Garrett, W. S. (2015). Cancer and the microbiota. *Science*, 348, 80–86. <https://doi.org/10.1126/science.aaa4972>
- Gerstberger, S., Jiang, Q., & Ganesh, K. (2023). Metastasis. In *Cell* (Vol. 186, pp. 1564–1579). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.003>
- Giuliano, A. (2022). Companion Animal Model in Translational Oncology; Feline Oral Squamous Cell Carcinoma and Canine Oral Melanoma. In *Biology* (Vol. 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biology11010054>
- Gopalakrishnan, V., Spencer, C. N., Nezi, L., Reuben, A., Andrews, M. C., Karpinets, T. V., Prieto, P. A., Vicente, D., Hoffman, K., Wei, S. C., Cogdill, A. P., Zhao, L., Hudgens, C. W., Hutchinson, D. S., Manzo, T., Petaccia De Macedo, M., Cotechini, T., Kumar, T., Chen, W. S., ... Wargo, J. A. (2018). Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*, 359, 97–103. <https://doi.org/10.1126/science.aan4236>
- Guan, X. (2015). Cancer metastases: Challenges and opportunities. In *Acta Pharmaceutica Sinica B* (Vol. 5, pp. 402–418). Chinese Academy of Medical Sciences. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.005>
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. In *Cancer Discovery* (Vol. 12, pp. 31–46). American Association for Cancer Research Inc. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. In *Cell* (Vol. 144, pp. 646–674). <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hassan, B. B., Elshafae, S. M., Supsavhad, W., Simmons, J. K., Dirksen, W. P., Sokkar, S. M., & Rosol, T. J. (2017). Feline Mammary Cancer: Novel Nude Mouse Model and Molecular Characterization of Invasion and Metastasis Genes. *Veterinary Pathology*, 54, 32–43. <https://doi.org/10.1177/0300985816650243>
- Helmink, B. A., Khan, M. A. W., Hermann, A., Gopalakrishnan, V., & Wargo, J. A. (2019). The microbiome, cancer, and cancer therapy. In *Nature Medicine* (Vol. 25, pp. 377–388). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0377-7>

- Hernandez, J., Rhimi, S., Kriaa, A., Mariaule, V., Boudaya, H., Drut, A., Jablaoui, A., Mkaouar, H., Saidi, A., Biourge, V., Borgi, M. A., Rhimi, M., & Maguin, E. (2022). Domestic Environment and Gut Microbiota: Lessons from Pet Dogs. In *Microorganisms* (Vol. 10). MDPI. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10050949>
- Herstad, K. M. V., Moen, A. E. F., Gaby, J. C., Moe, L., & Skancke, E. (2018). Characterization of the fecal and mucosa-associated microbiota in dogs with colorectal epithelial tumors. *PLoS ONE*, *13*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198342>
- International Agency for Research on Cancer. (2025). *Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–138*. <https://Monographs.Iarc.Who.Int/Agents-Classified-by-the-Iarc/>.
- International Agency for Research on Cancer. (2022). *Cancer today*. GLOBOCAN 2022, World Health Organization. <https://gco.iarc.fr/today>
- International Agency for Research on Cancer (2022). *Cancer tomorrow*. World Health Organization. <https://gco.iarc.fr/tomorrow>
- Ji, Y., Yang, Y., & Wu, Z. (2023). Programming of metabolic and autoimmune diseases in canine and feline: linkage to the gut microbiome. In *Microbial Pathogenesis* (Vol. 185). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106436>
- Kentsis, A. (2020). Why do young people get cancer? In *Pediatric Blood and Cancer* (Vol. 67). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/pbc.28335>
- Kim, S. K., Guevarra, R. B., Kim, Y. T., Kwon, J., Kim, H., Cho, J. H., Kim, H. B., & Lee, J. H. (2019). Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, *29*, 1335–1340. <https://doi.org/10.4014/jmb.1906.06064>
- Kleber, K. T., Iranpur, K. R., Perry, L. M., Cruz, S. M., Razmara, A. M., Culp, W. T. N., Kent, M. S., Eisen, J. A., Rebhun, R. B., & Canter, R. J. (2022). Using the canine microbiome to bridge translation of cancer immunotherapy from pre-clinical murine models to human clinical trials. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.983344>
- Le Bastard, Q., Ward, T., Sidiropoulos, D., Hillmann, B. M., Chun, C. L., Sadowsky, M. J., Knights, D., & Montassier, E. (2018). Fecal microbiota transplantation reverses antibiotic and chemotherapy-induced gut dysbiosis in mice. *Scientific Reports*, *8*. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24342-x>
- Lee, J.-Y., Bays, D. J., Savage, H. P., & Bäumlner, A. J. (2024). The human gut microbiome in health and disease: time for a new chapter? *Infection and Immunity*, e0030224. <https://doi.org/10.1128/iai.00302-24>

- Li, S., Zhu, S., & Yu, J. (2023). The role of gut microbiota and metabolites in cancer chemotherapy. In *Journal of Advanced Research*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2023.11.027>
- Lindblad-Toh, K., Wade, C. M., Mikkelsen, T. S., Karlsson, E. K., Jaffe, D. B., Kamal, M., Clamp, M., Chang, J. L., Kulbokas, E. J., Zody, M. C., Mauceli, E., Xie, X., Breen, M., Wayne, R. K., Ostrander, E. A., Ponting, C. P., Galibert, F., Smith, D. R., DeJong, P. J., ... Kumar, M. (2005). Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature*, *438*, 803–819. <https://doi.org/10.1038/nature04338>
- Loera-Muro, A., Celis, A. B., & Chan, M. G. C. (2019). *Diálogo entre bacterias ¿cómo se comunican las bacterias?* https://Repositorionacionalcti.Mx/Recurso/Oai%3Acibnor.Repositorioinstitucional.Mx%3A1001/1758?Utm_source=chatgpt.Com. <https://doi.org/10.18846/renaysoc.2019.05.05.01.0003>
- Manos, J. (2022). The human microbiome in disease and pathology. *APMIS*, *130*(12), 690–705. <https://doi.org/10.1111/APM.13225>
- Matsumoto, T., & Yamaoka, Y. (2019). Microbiota: Current Research and Emerging Trends. In *Microbiota: Current Research and Emerging Trends*. Caister Academic Press. <https://doi.org/10.21775/9781910190937>
- Mohajeri, M. H., Brummer, R. J. M., Rastall, R. A., Weersma, R. K., Harmsen, H. J. M., Faas, M., & Eggersdorfer, M. (2018). The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *European Journal of Nutrition*, *57*, 1–14. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1703-4>
- Nance, R. L., Sajib, A. M., & Smith, B. F. (2022). Canine models of human cancer: Bridging the gap to improve precision medicine. In *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (Vol. 189, pp. 67–99). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2021.12.003>
- Newsome, R. C., Yang, Y., & Jobin, C. (2022). The microbiome, gastrointestinal cancer, and immunotherapy. In *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* (Vol. 37, pp. 263–272). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/jgh.15742>
- NIH. (2015). *Carcinógenos en el medio ambiente y el riesgo de cáncer*. <https://www.Cancer.Gov/Espanol/Cancer/Causas-Prevencion/Riesgo/Sustancias/Carcinogenos>.
- NIH. (2021). *¿Qué es el cáncer?* <https://www.Cancer.Gov/Espanol/Cancer/Naturaleza/Que-Es#definicion-Del-Cancer>.

- Oh, J. H., & Cho, J. Y. (2023). Comparative oncology: overcoming human cancer through companion animal studies. In *Experimental and Molecular Medicine* (Vol. 55, pp. 725–734). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-00977-3>
- Orsolich, I., Carrier, A., & Esteller, M. (2023). Genetic and epigenetic defects of the RNA modification machinery in cancer. In *Trends in Genetics* (Vol. 39, pp. 74–88). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2022.10.004>
- Paoloni, M. C., & Khanna, C. (2007). Comparative Oncology Today. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 37, pp. 1023–1032). <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.08.003>
- Paoloni, M., & Khanna, C. (2008). Translation of new cancer treatments from pet dogs to humans. In *Nature Reviews Cancer* (Vol. 8, pp. 147–156). <https://doi.org/10.1038/nrc2273>
- Park, H. J., Lee, S. E., Kim, H. B., Isaacson, R. E., Seo, K. W., & Song, K. H. (2015). Association of Obesity with Serum Leptin, Adiponectin, and Serotonin and Gut Microflora in Beagle Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29, 43–50. <https://doi.org/10.1111/jvim.12455>
- Peng, Z., Cheng, S., Kou, Y., Wang, Z., Jin, R., Hu, H., Zhang, X., Gong, J. F., Li, J., Lu, M., Wang, X., Zhou, J., Lu, Z. H., Zhang, Q., Tzeng, D. T. W., Bi, D., Tan, Y., & Shen, L. (2020). The Gut microbiome is associated with clinical response to Anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in gastrointestinal cancer. *Cancer Immunology Research*, 8, 1251–1261. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-19-1014>
- Pfeifer, G. P. (2015). How the environment shapes cancer genomes. In *Current Opinion in Oncology* (Vol. 27, pp. 71–77). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000152>
- Picardo, S. L., Coburn, B., & Hansen, A. R. (2019). The microbiome and cancer for clinicians. In *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (Vol. 141, pp. 1–12). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.06.004>
- Pilla, R., & Suchodolski, J. S. (2021). The Gut Microbiome of Dogs and Cats, and the Influence of Diet. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 51, pp. 605–621). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2021.01.002>
- Pinello, K., Amorim, I., Pires, I., Canadas-Sousa, A., Catarino, J., Faísca, P., Branco, S., Peleteiro, M. C., Silva, D., Severo, M., & Niza-Ribeiro, J. (2022). Vet-OncoNet: Malignancy Analysis of Neoplasms in Dogs and Cats. *Veterinary Sciences*, 9. <https://doi.org/10.3390/vetsci9100535>
- Ranieri, G., Gadaleta, C. D., Patruno, R., Zizzo, N., Daidone, M. G., Hansson, M. G., Paradiso, A., & Ribatti, D. (2013). A model of study for human cancer: Spontaneous occurring tumors in

- dogs. Biological features and translation for new anticancer therapies. In *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (Vol. 88, pp. 187–197). <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.03.005>
- Recillas-Targa, F. (2022). Cancer Epigenetics: An Overview. In *Archives of Medical Research* (Vol. 53, pp. 732–740). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2022.11.003>
- Requena, T., & Velasco, M. (2021). The human microbiome in sickness and in health. In *Revista Clinica Espanola* (Vol. 221, pp. 233–240). Elsevier Doyma. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.07.004>
- Réthi-Nagy, Z., & Juhász, S. (2024). Microbiome's Universe: Impact on health, disease and cancer treatment. In *Journal of Biotechnology* (Vol. 392, pp. 161–179). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2024.07.002>
- Riquelme, E., Zhang, Y., Zhang, L., Montiel, M., Zoltan, M., Dong, W., Quesada, P., Sahin, I., Chandra, V., San Lucas, A., Scheet, P., Xu, H., Hanash, S. M., Feng, L., Burks, J. K., Do, K. A., Peterson, C. B., Nejman, D., Tzeng, C. W. D., ... McAllister, F. (2019). Tumor Microbiome Diversity and Composition Influence Pancreatic Cancer Outcomes. *Cell*, 178, 795-806.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.07.008>
- Rodríguez Torres, J. (2023). Veterinary Cancer Registries. Epidemiology of Cancer on The Canine Population of The Canary Archipelago. <https://Accedacris.Ulpgc.Es/Handle/10553/127021>.
- Romero-Laorden, N., & Castro, E. (2017). Inherited mutations in DNA repair genes and cancer risk. In *Current Problems in Cancer* (Vol. 41, pp. 251–264). Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2017.02.009>
- Rowell, J. L., McCarthy, D. O., & Alvarez, C. E. (2011). Dog models of naturally occurring cancer. In *Trends in Molecular Medicine* (Vol. 17, pp. 380–388). <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.02.004>
- Ryman-Tubb, T., Lothion-Roy, J. H., Metzler, V. M., Harris, A. E., Robinson, B. D., Rizvanov, A. A., Jeyapalan, J. N., James, V. H., England, G., Rutland, C. S., Persson, J. L., Kenner, L., Rubin, M. A., Mongan, N. P., & de Brot, S. (2022). Comparative pathology of dog and human prostate cancer. In *Veterinary Medicine and Science* (Vol. 8, pp. 110–120). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/vms3.642>
- Schiffman, J. D., & Breen, M. (2015). Comparative oncology: what dogs and other species can teach us about humans with cancer. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370, 20140231. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0231>

- Schmitz, S. S. (2024). Evidence-based use of probiotics in the management of gastrointestinal disorders in dogs and cats. *Veterinary Record*, *195*, 26–32. <https://doi.org/10.1002/vetr.4916>
- SEOM. (2024). *Las cifras del cáncer en España 2024*. <https://Seom.Org/Git-En/150025-Seom/210347-Las-Cifras-Del-Cancer-Dia-Mundial-2024>.
- Sepich-Poore, G. D., Zitvogel, L., Straussman, R., Hasty, J., Wargo, J. A., & Knight, R. (2021). The microbiome and human cancer. In *Science* (Vol. 371). American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.abc4552>
- Seyfried, T. N., & Huysentruyt, L. C. (2013). On the origin of cancer metastasis. *Critical Reviews in Oncogenesis*, *18*, 43–73. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.v18.i1-2.40>
- Smith, D. A., Rasmussen, H. S., Stopher, D. A., & Walker, D. K. (1992). Pharmacokinetics and metabolism of dofetilide in mouse, rat, dog and man. *Xenobiotica*, *22*, 709–719. <https://doi.org/10.3109/00498259209053133>
- Smolinska, S., Popescu, F. D., & Zemelka-Wiacek, M. (2025). A Review of the Influence of Prebiotics, Probiotics, Synbiotics, and Postbiotics on the Human Gut Microbiome and Intestinal Integrity. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 14). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm14113673>
- Sorboni, S. G., Moghaddam, H. S., Jafarzadeh-Esfehani, R., & Soleimanpour, S. (2022). A Comprehensive Review on the Role of the Gut Microbiome in Human Neurological Disorders. In *Clinical Microbiology Reviews* (Vol. 35). American Society for Microbiology. <https://doi.org/10.1128/CMR.00338-20>
- Stratton, M. R., Campbell, P. J., & Futreal, P. A. (2009). The cancer genome. In *Nature* (Vol. 458, pp. 719–724). <https://doi.org/10.1038/nature07943>
- Suchodolski, J. S. (2022). Analysis of the gut microbiome in dogs and cats. In *Veterinary Clinical Pathology* (Vol. 50, pp. 6–17). American Society for Veterinary Clinical Pathology. <https://doi.org/10.1111/vcp.13031>
- Sultan, F., & Ganaie, B. A. (2018). Comparative oncology: Integrating human and veterinary medicine. In *Open Veterinary Journal* (Vol. 8, pp. 25–34). Faculty of Veterinary Medicine, University of Tripoli. <https://doi.org/10.4314/ovj.v8i1.5>
- Suraya, R., Nagano, T., Kobayashi, K., & Nishimura, Y. (2020). Microbiome as a Target for Cancer Therapy. In *Integrative Cancer Therapies* (Vol. 19). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/1534735420920721>

Swaminathan, H., Saravanamurali, K., & Yadav, S. A. (2023). Extensive review on breast cancer its etiology, progression, prognostic markers, and treatment. In *Medical Oncology* (Vol. 40). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12032-023-02111-9>

Thomas, R., Wang, H. J., Tsai, P. C., Langford, C. F., Fosmire, S. P., Jubala, C. M., Getzy, D. M., Cutter, G. R., Modiano, J. F., & Breen, M. (2009). Influence of genetic background on tumor karyotypes: Evidence for breed-associated cytogenetic aberrations in canine appendicular osteosarcoma. *Chromosome Research*, *17*, 365–377. <https://doi.org/10.1007/s10577-009-9028-z>

Tuniyazi, M., Hu, X., Fu, Y., & Zhang, N. (2022). Canine Fecal Microbiota Transplantation: Current Application and Possible Mechanisms. In *Veterinary Sciences* (Vol. 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/vetsci9080396>

Vallianou, N., Stratigou, T., Christodoulatos, G. S., Tsigalou, C., & Dalamaga, M. (2020). Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Postbiotics, and Obesity: Current Evidence, Controversies, and Perspectives. In *Current obesity reports* (Vol. 9, pp. 179–192). NLM (Medline). <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00379-w>

van der Weyden, L. (2025). Focus on Tumours in Pet Animals. *Veterinary Sciences*, *12*. <https://doi.org/10.3390/vetsci12030266>

Van Hul, M., Cani, P. D., Petifils, C., De Vos, W. M., Tilg, H., & El Omar, E. M. (2024). What defines a healthy gut microbiome? In *Gut*. BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-333378>

Veterinary Cancer Society. (2023). *Pet owner resources*. <https://vetcancersociety.org/resources/pet-owners/pet-owners-resources>

Wang, M. L., Jurczak, W., Jerkeman, M., Trotman, J., Zinzani, P. L., Belada, D., Boccomini, C., Flinn, I. W., Giri, P., Goy, A., Hamlin, P. A., Hermine, O., Hernández-Rivas, J.-Á., Hong, X., Kim, S. J., Lewis, D., Mishima, Y., Özcan, M., Perini, G. F., ... Dreyling, M. (2022). Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, *386*, 2482–2494. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2201817>

Watson, J., Wang, T., Ho, K. L., Feng, Y., Mahawan, T., Dobbin, K. K., & Zhao, S. (2023). Human basal-like breast cancer is represented by one of the two mammary tumor subtypes in dogs. *Breast Cancer Research*, *25*. <https://doi.org/10.1186/s13058-023-01705-5>

Weiss, G. A., & Hennet, T. (2017). Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. In *Cellular and Molecular Life Sciences* (Vol. 74, pp. 2959–2977). Birkhauser Verlag AG. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2509-x>

World Health Organization. (2022). *Cáncer*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.

Willmann, M., Hadzijusufovic, E., Hermine, O., Dacasto, M., Marconato, L., Bauer, K., Peter, B., Gamperl, S., Eisenwort, G., Jensen-Jarolim, E., Müller, M., Arock, M., Vail, D. M., & Valent, P. (2019). Comparative oncology: The paradigmatic example of canine and human mast cell neoplasms. In *Veterinary and Comparative Oncology* (Vol. 17, pp. 1–10). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/vco.12440>

Wilson, S. M., & Swanson, K. S. (2024). The influence of “biotics” on the gut microbiome of dogs and cats. In *The Veterinary Record* (Vol. 195, pp. 2–12). <https://doi.org/10.1002/vetr.4914>

Wong-Rolle, A., Wei, H. K., Zhao, C., & Jin, C. (2021). Unexpected guests in the tumor microenvironment: microbiome in cancer. In *Protein and Cell* (Vol. 12, pp. 426–435). Higher Education Press Limited Company. <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00813-8>

Zhao, L. Y., Mei, J. X., Yu, G., Lei, L., Zhang, W. H., Liu, K., Chen, X. L., Kołat, D., Yang, K., & Hu, J. K. (2023). Role of the gut microbiota in anticancer therapy: from molecular mechanisms to clinical applications. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 8). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01406-7>

Zheng, H. H., Du, C. T., Yu, C., Tang, X. Y., Huang, R. L., Zhang, Y. Z., Gao, W., & Xie, G. H. (2022). The Relationship of Tumor Microbiome and Oral Bacteria and Intestinal Dysbiosis in Canine Mammary Tumor. *International Journal of Molecular Sciences*, 23. <https://doi.org/10.3390/ijms231810928>

Ziese, A. L., & Suchodolski, J. S. (2021). Impact of Changes in Gastrointestinal Microbiota in Canine and Feline Digestive Diseases. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 51, pp. 155–169). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.09.004>

Zingde, S. M. (2001). Cancer genes. *Current Science*, 81, 508–514. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-125-1_3