



# Microbiota, cáncer e inmunoterapia

Luis Cabezón-Gutiérrez,<sup>a</sup> Magda Palka-Kotlowska,<sup>a</sup>  
Sara Custodio-Cabello,<sup>a</sup> Maria Luisa Villamayor-Delgado,<sup>b</sup>  
Ana Isabel Franco-Moreno,<sup>c</sup> Parham Khosravi-Shahi<sup>d</sup>

## Microbiota, cancer and immune therapy

The relationship between cancer and microbes is complex and not entirely known. The objective of this manuscript is to review the scientific evidence on the relationship between the microbiome, cancer and immunotherapy. A non-systematic literature review was done in the databases MEDLINE, COCHRANE, and DATABASE, and articles of greater scientific rigor, mainly reviews or prospective studies/randomized clinical trials published to date (May 2018), were selected. Terms used in the search included: *microbiome, microbiota, cancer, immune checkpoint inhibitors, PD-L1, PD-1 and CTLA-4*.

| Keywords      | Palabras clave |
|---------------|----------------|
| Microbiota    | Microbiota     |
| Cancer        | Cáncer         |
| Immunotherapy | Inmunoterapia  |
| Neoplasms     | Neoplasias     |

Los humanos somos/estamos gobernados, en parte, por los microorganismos que hospedamos.<sup>1</sup> La relación entre el cáncer y los microbios es compleja y no del todo conocida.

Aunque generalmente se considera que el cáncer es una enfermedad con una importante base genética y ambiental, los microorganismos están implicados en, aproximadamente, el 20% de los tumores malignos humanos.<sup>2</sup> Los microbios presentes en distintas mucosas pueden formar parte del microambiente tumoral de las neoplasias del tracto aerodigestivo, y los microbios intratumorales pueden afectar el crecimiento y la diseminación del cáncer.<sup>3,4,5,6</sup>

Por el contrario, la microbiota intestinal también funciona en la desintoxicación de los componentes de la dieta, reduciendo la inflamación y manteniendo un equilibrio en el crecimiento y la proliferación de la célula huésped. La posibilidad de la terapéutica del cáncer basada en microbios ha suscitado interés durante más de 100 años, desde las toxinas de Coley (una de las formas más precoces de terapia de bacterias contra el cáncer) hasta la era actual de los microbios de diseño de la biología sintética y los trasplantes de microbiota. Por lo tanto, la relación entre la microbiota y el cáncer requiere una perspectiva holística.

La inmunoterapia utilizada contra el cáncer ha sufrido un importante avance y transformación en los últimos años, siendo, en la actualidad, uno de los pilares fundamentales de su tratamiento. Este avance lo representan fundamentalmente los llamados *immune checkpoints inhibitors* (inhibidores del punto de control inmunológico). En la práctica clínica habitual existen fundamentalmente dos tipos de fármacos; los inhibidores de CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte Associated Protein 4) y los inhibidores de PD-1 y/o PD-L1. Dichos fármacos tienen como finalidad quitar el freno del sistema inmune y, por tanto, permitir que pueda atacar a la célula tumoral.

Se realizó una búsqueda en Pubmed con los términos *microbiota e immunotherapy* (inmunoterapia) hasta la fecha 1 de octubre de 2018. De los 475 artículos iniciales que aparecieron en la búsqueda se aplicó el filtro de revisión y ensayo clínico, reduciéndose a 204. Finalmente se seleccionaron por la calidad científica de los mismos un total de 50 artículos.

A continuación, se revisa y discute la relación existente entre la microbiota intestinal, el sistema inmune y la eficacia de la inmunoterapia contra el cáncer.

<sup>a</sup>Hospital Universitario de Torrejón, Departamento de Oncología Médica. Madrid, España

<sup>b</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Departamento de Oncología Médica. Madrid, España

<sup>c</sup>Hospital Universitario Infanta Leonor, Departamento de Medicina Interna. Madrid, España

<sup>d</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón, Departamento de Oncología Médica. Madrid, España

Comunicación con: Luis Cabezón Gutiérrez

Teléfono: 349 1626 2600

Correo electrónico: lcabezón@torrejonsalud.com

Recibido: 11/12/2018

Aceptado: 09/12/2019

La relación entre el cáncer y la microbiota es compleja y no del todo conocida. El objetivo de esta publicación es revisar la evidencia científica sobre la relación existente entre el microbioma, el cáncer y la inmunoterapia. Para ello se ha realizado una revisión no sistematizada de la literatura por medio de la consulta de la base de datos de MEDLINE, COCHRANE y DATABASE y se han

seleccionado los artículos de mayor rigor científico, principalmente revisiones y estudios prospectivos/ensayos clínicos randomizados publicados hasta mayo de 2018. Los términos utilizados en la investigación fueron *microbioma, cáncer, inmunoterapia, inhibidores de immune checkpoints, PD-L1, PD-1 y CTLA-4*.

### Importancia del microbioma

En los últimos años, se ha descubierto una amplia población microbiana en el intestino y la piel humana (se estima que cada individuo tenemos unos 30 billones de microbios),<sup>7</sup> y las alteraciones de esta flora pueden provocar profundas modificaciones en la salud. Entre las funciones de la misma, se encuentra la regulación del sistema inmune.<sup>8</sup>

El intestino humano es el sitio anatómico con mayor y más compleja colección de entidades microscópicas, denominada microbioma, el cual incluye bacterias, arqueas, eucariotas microbianas y virus.<sup>7</sup> El microbioma intestinal asociado a individuos sanos está dominado por especies bacterianas de *Bacteroidetes* y *Firmicutes phyla*, con representación de *phyla* adicionales menos dominantes, como *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*.<sup>9</sup>

El epitelio intestinal a través de sus péptidos secretores antibacterianos y la red de células del sistema inmune innato y adaptativo regulan la inmunidad intestinal. Las células inmunes de la mucosa intestinal se organizan específicamente para formar el tejido linfoide asociado al intestino, donde las células inmunes se activan mediante antígenos bacterianos. Este sistema inmune nos protege de las infecciones por patógenos, al mismo tiempo que mantiene la tolerancia a los antígenos bacterianos alimentarios y ambientales. La capa de moco sobre el epitelio intestinal contiene efectores antimicrobianos e inmunoglobulina A secretora, siendo el primer componente defensivo intestinal.<sup>10</sup>

### Microbioma e inmunoterapia

Si bien es cierto que la inmunoterapia es eficaz en gran número de tumores, continúa existiendo un importante porcentaje de pacientes que no responden a la misma. Uno de los posibles factores que podrían influir en la falta de eficacia de la inmunoterapia es el microbioma intestinal.<sup>11</sup>

A continuación, se desarrolla brevemente la investigación realizada hasta la fecha que vincula la flora

intestinal con la respuesta a la terapia de inhibidores de *immune checkpoints*.

Una de las primeras publicaciones que examinó la relación entre la microbiota intestinal y la inmunoterapia fue el trabajo publicado por Vétizou *et al.*,<sup>12</sup> específicamente entre las bacterias comensales y el tratamiento con anticuerpos anti-CTLA-4. En ratones criados bajo condiciones libres de patógenos específicos y gérmenes, o en modelos de ratones tratados con antibióticos, los autores encontraron que la eficacia de ipilimumab (anticuerpo anti-CTLA-4) fue significativamente mayor en aquellos casos de colonización intestinal por dos especies de bacterias del orden *Bacteroidales* (*phylum Bacteroidetes*) y una especie del orden *Burkholderiales* (*phylum Proteobacteria*). Además se documentó que estas dos especies (*Bacteroidales* y *Burkholderiales*) redujeron significativamente los signos histopatológicos de la colitis, un evento adverso con anticuerpos anti-CTLA-4 que puede llegar a ser grave.<sup>13</sup> Demostraron además que la administración a pacientes de determinados cultivos bacterianos vivos, antes y después del tratamiento con ipilimumab, mejoró sus resultados.

Sivan *et al.* aportan una sólida evidencia sobre cómo la eficacia de la terapia que bloquea la PD-L1 puede incrementarse con la modulación de la microbiota intestinal.<sup>14</sup> En dicho estudio se examinó el crecimiento subcutáneo de melanoma B16.SIY en ratones C57BL/6 genéticamente similares, crecidos en el Laboratorio Jackson (JAX) y Taconic Farms (TAC). Descubrieron que el crecimiento tumoral era más agresivo en ratones TAC, en comparación con los ratones JAX, y que los ratones TAC tenían una acumulación significativamente menor de células T CD8+ intratumorales. Asimismo, llevaron a cabo experimentos en los que demostraron que dicha diferencia se debía a la distinta microbiota intestinal que presentaban los ratones. Demostraron que la transferencia profiláctica de materia fecal de ratones JAX a ratones TAC era suficiente para retrasar el crecimiento tumoral. Para examinar si la población microbiana era efectiva como terapia única, administraron material fecal de ratones JAX solos o en combinación con anticuerpos monoclonales (mAb) anti-PD-L1 en ratones TAC. Demostraron que solo la

materia fecal era suficiente para inhibir el crecimiento tumoral y que el tratamiento de combinación mejoraba aún más dichos resultados. Para identificar las especies bacterianas responsables, utilizaron la secuenciación del ARN ribosómico 16S (16S rRNA) e identificaron especies de *Bifidobacterium* (*B.*), particularmente *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium adolescentis* como las especies candidatas. El papel de estas especies de *Bifidobacterium* en la mejora de la inmunidad protectora antitumoral se investigó en ratones TAC con xenoinjerto de melanoma mediante la administración por sonda oral de un cóctel de especies de *Bifidobacterium* que contenían *B. breve* y *B. longum*. También demostraron que se obtenía un mayor control antitumoral en comparación con aquellos ratones que no recibieron dicho tratamiento, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. La explicación que dan los autores a dicho fenómeno es por el efecto que las especies de *Bifidobacterium* tienen sobre la activación de las células dendríticas (CD), lo que a su vez mejora la función efectora de las células T CD8+ específicas contra el tumor. Sin embargo no fueron capaces de explicar los posibles mecanismos por los que las especies de *Bifidobacterium* activan las células dendríticas.

Para apreciar mejor el mecanismo biomolecular funcional por el cual las especies de bifidobacterias generan una respuesta antitumoral inmune, Spranger *et al.*<sup>15</sup> contextualizan la investigación realizada por Sivan. Sugieren que ciertas CD son claramente dependiente de las especies de *bifidobacterias* para el cebado y la proliferación de las células T efectoras CD8+. Dicha afirmación apoyaría otras publicaciones que reconocen la acción inmunomoduladora de algunas especies de *bifidobacterium*.<sup>16,17</sup>

Matson *et al.*,<sup>18</sup> al examinar las muestras de heces obtenidas de pacientes con melanoma metastásico antes del tratamiento con inmunoterapia anti-PD-1, descubrieron que *B. longum*, *Collinsella aerofaciens* y *Enterococcus faecium* eran más abundantes en los pacientes que respondieron al tratamiento, lo que respalda el potencial beneficio/sinergia de determinada microbiota con la inmunoterapia. Frankel *et al.*,<sup>19</sup> demostraron que los pacientes con melanoma que respondieron al tratamiento con *immune checkpoints* presentaban mayor abundancia de *Bacteroides caccae*. Wargo *et al.*<sup>20</sup> examinaron la microbiota intestinal humana y los metabolitos de pacientes con melanoma metastásico que recibieron terapia anti-PD-1 usando rRNA 16S. Descubrieron que la diversidad y composición bacteriana en los pacientes que respondieron a la terapia fueron significativamente diferentes de las de los pacientes que no respondieron. Los respondedores tenían una mayor diversidad de bacterias y una mayor abundancia de *Clostridiales*, y los no respondedores tenían una mayor abundancia de *Bacteroidales*.

Gopalakrishnan *et al.*,<sup>21</sup> compararon la microbiota intestinal de pacientes con melanoma metastásico tratados con terapia anti-PD-1. Demostraron que los pacientes que respondieron presentaban significativamente mayor diversidad y abundancia bacteriana de la familia *Ruminococcaceae* (perteneciente al orden de los *Clostridiales*), en comparación con los pacientes que no respondieron a la terapia. Además, realizaron experimentos de trasplante de microbiota fecal en ratones libres de gérmenes, en los que demostraron que al trasplantarles muestras de heces de

pacientes que respondieron a la terapia anti-PD-1 y anti-PD-L1 obtenían una mayor respuesta con la terapia anti-PD-1 y anti-PD-L1, junto con una mayor densidad de células T CD8+.

Otro estudio reciente de Routy *et al.*,<sup>22</sup> investigó los efectos de la microbiota intestinal en la terapia anti-PD-1. En su estudio, se recogieron datos de 140 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, 67 pacientes con carcinoma de células renales y 42 pacientes con carcinoma urotelial. Encontraron que en los 69 pacientes tratados con anti-PD-1 que recibieron antibióticos (dos meses antes o un mes después de comenzar el tratamiento) la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fueron más cortas. Analizaron la composición de la microbiota intestinal mediante secuenciación obteniendo una mayor abundancia de *Akkermansia muciniphila* en los pacientes que respondieron a la terapia anti-PD-1. Confirmaron estos hallazgos al trasplantar las muestras de heces de los pacientes que habían recibido antibióticos en ratones libres de patógenos específicos o ratones libres de gérmenes y observaron crecimiento tumoral. También demostraron que *A. muciniphila* sola fue capaz de restaurar los efectos antitumorales del bloqueo PD-1 que había sido inhibido por los antibióticos. Paralelamente, monitorizaron en sangre la respuesta celular contra *A. muciniphila*, midiendo el IFN gamma generado por los linfocitos T CD4+ y CD8+, asociándose un mejor resultado clínico cuanto mayores fueron dichos niveles. Sin embargo, no lograron descifrar el mecanismo subyacente por el cual *A. muciniphila* mejora los resultados de la inmunoterapia. En los estudios anteriores queda la duda de ¿a qué concentración o en qué situación la microbiota intestinal estimula el sistema inmunitario? Además, otras investigaciones han demostrado que ciertas especies de *bifidobacterias* influyen en el desarrollo de enfermedades tiroideas autoinmunes<sup>23</sup> y trastornos alérgicos en bebés y niños.<sup>24</sup> Por tanto, es necesario realizar más investigaciones que resuelvan las incoherencias existentes.

En conjunto, los estudios anteriores nos permiten concluir que el microbioma intestinal influye notablemente en el resultado del tratamiento de la inmunoterapia contra el cáncer tanto en ratones como en humanos. El modificar el sistema inmune del organismo y transformar los tumores no inflamados en inflamados gracias a la acción del microbioma intestinal podría constituir un nuevo enfoque terapéutico en la batalla contra el cáncer y el sistema inmune.<sup>25</sup> No obstante, los estudios de la investigación prospectiva dirigidos a comprender las propiedades funcionales de diferentes especies de microbioma intestinal y los mecanismos mediante los cuales ciertas comunidades comensales bacterianas interactúan con el sistema inmune nos permitirán caracterizarlo mejor y poder manipular el microbioma intestinal humano para mejorar la respuesta del paciente a la inmunoterapia. Es importante destacar que un número importante de los estudios expuestos se ha realizado en modelos murinos. Si bien dichos experimentos son cruciales, ya que permiten procedimientos experimentales que no se podrían realizar fácilmente en humanos, la extrapolación de datos es complicada y controvertida. Las estructuras anatómicas del tracto gastrointestinal humano y del ratón, así como los revestimientos de la pared intestinal, no solo son significativamente diferentes,<sup>26,27,28</sup> sino que también se ha observado que el 85% de los microbios que

colonizan el intestino en ratones no se encuentra en humanos.<sup>29</sup>

En el **cuadro I** se resumen las distintas especies bacterianas que incrementan la eficacia de la inmunoterapia.

## Probióticos e inmunoterapia

Si bien la definición inicial de los probióticos propuesta en 1965 se refiere a sustancias secretadas por los microorganismos que estimulan el crecimiento de otros (en oposición a los *antibióticos*), actualmente el término probiótico hace referencia a un preparado o a un producto que contiene cepas de microorganismos viables en cantidad suficiente como para alterar la microflora en algún compartimento del huésped (por implantación o colonización) y que produce efectos beneficiosos en dicho huésped.<sup>30</sup> La definición incluye productos que contienen microorganismos (por ejemplo, leches fermentadas) o un preparado de microorganismos (por ejemplo, comprimidos o polvos).<sup>31</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone una definición más simple y se refiere a microorganismos vivos que, cuando son administrados en cantidad adecuada, confieren un efecto beneficioso sobre la salud del huésped.<sup>32</sup> El término prebiótico se refiere a los ingredientes de los alimentos no digeribles que producen efectos beneficiosos sobre el huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o actividad de un tipo o de un número limitado de bacterias en el colon. Esta definición se solapa, en parte, con la definición de fibra dietética, aunque añade la selectividad de los prebióticos sobre ciertos microorganismos en concreto.<sup>31</sup>

Se postula que los probióticos mejoran los perfiles microbianos intestinales equilibrando y promoviendo la homeostasis de la microbiota, evitando situaciones que pueden desencadenar disbiosis microbiana intestinal o de células epiteliales intestinales (disrupción de la barrera intestinal).<sup>33</sup> Se postula que la administración de probióticos influye positivamente en el equilibrio inmunológico local y en la fisiología local y extraintestinal.<sup>34</sup>

Los probióticos pueden modificar la respuesta biológica a través de múltiples mecanismos, entre los que se encuentran:<sup>35,36</sup>

- El desplazamiento competitivo de patógenos en la luz intestinal, el epitelio y la mucosa intestinal.
- La síntesis de proteínas antimicrobianas tóxicas para los patobiontes (es decir, bacterias que son capaces de ocasionar actividad patógena contra el huésped).
- La producción de sustratos metabólicos que promueven el mantenimiento de la barrera epitelial, la integridad de la mucosa y la modulación de la función inmune.

No obstante, el mecanismo por el cual los probióticos ejercen su acción beneficiosa para la salud, no ha sido completamente dilucidado, aunque los datos clínicos y experimentales indican un efecto inmunomodulador en el huésped. Las interacciones entre el huésped humano y el

microbioma intestinal promueven la tolerancia inmunológica y la regulación/estabilización metabólica, lo que ayuda a establecer el control de la fisiología local y extraintestinal del órgano terminal (por ejemplo: la inmunidad hepática, renal y de mucosas). Por tanto, la utilización de probióticos abre un campo de experimentación en distintas áreas, tanto como terapia única como adyuvante de otro tipo de fármacos.<sup>35</sup>

La evidencia científica demuestra que la administración de probióticos puede modular tanto la inmunidad innata como la adaptativa. Klein *et al.*,<sup>37</sup> demostraron en adultos jóvenes sanos que el recibir un suplemento diario de probióticos, en comparación con el placebo, aumenta de forma significativa la proporción de granulocitos y monocitos con actividad fagocítica. Dichas observaciones fueron confirmadas por el grupo de Gill,<sup>38</sup> demostrando un aumento significativo en las respuestas de anticuerpos séricos a antígenos (administrados por vía oral y sistémica) en ratones tratados con probióticos.

Las bacterias probióticas más ampliamente investigadas en modelos animales y ensayos clínicos son las de las especies de *Lactobacilli* y *Bifidobacteria*. Se ha demostrado su potencial inmunomodulador gracias a los estudios realizados en la prevención de la enfermedad alérgica.<sup>39</sup> Las bacterias intestinales (bien patógenas o comensales) interactúan con el sistema linfóide de la mucosa intestinal a través de receptores de reconocimiento de patrones que se expresan en células M epiteliales intestinales especializadas y en las células dendríticas. Las células presentadoras de antígeno, a través de esta interacción, modulan la respuesta inmune del huésped.<sup>39,40</sup> Dichas vías de señalización son fundamentales para el mantenimiento de la homeostasis inmune intestinal y extraintestinal, lo que permite la protección del huésped contra los patógenos intestinales, mientras que, al mismo tiempo, evita la sobreactivación inmune a través de la inducción de respuestas tolerogénicas.<sup>41</sup> Prácticamente todo el desarrollo de la sinergia entre probióticos y sistema inmune se ha desarrollado en el campo de las vacunas. En el **cuadro II** se resumen los distintos estudios con probióticos y vacunas realizados en adultos.<sup>42</sup>

Por último, cabe destacar que el intestino delgado contiene linfocitos intraepiteliales CD4+ CD8+ (DP), que se originan en las células T CD4+ intestinales, a través de la regulación negativa del factor de transcripción Thpok, las cuales tienen funciones reguladoras. Estos DP están ausentes en los ratones libres de gérmenes, lo que sugiere que su diferenciación depende de factores microbianos. Se observó que el número de dichas células inmunoreguladoras fue significativamente mayor en aquellos ratones con presencia de *Lactobacillus reuteri*.<sup>50</sup> Esta vía podría ser explorada en el futuro por la posible sinergia existente entre la inmunoterapia y dicha cepa bacteriana.

## Conclusiones

La relación entre el microbioma y el sistema inmune es fundamental. Existe suficiente evidencia científica preclínica y en modelos animales que relaciona el tipo de

**Cuadro I** Especies bacterianas que incrementan la eficacia de la inmunoterapia

| Tipo de bacterias  | Modelo         | Metodología  | Resultados  |
|--|----------------|--|---|
| <i>Bacteroidetes phylum</i> ,<br><i>Proteobacteria phylum</i> .  | Ratón          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pirosecuenciación de amplicones de ARN ribosómico 16S de heces</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La eficacia de ipilimumab fue significativamente mayor en aquellos casos de colonización intestinal por <i>Bacteroidetes phylum</i> y <i>Proteobacteria phylum</i></li> <li>• Estas dos especies además redujeron significativamente los signos histopatológicos de la colitis<sup>12</sup></li> </ul>   |
| <i>Bifidobacterium breve</i> ,<br><i>Bifidobacterium longum</i> ,<br><i>Bifidobacterium adolescentis</i>                                       | Ratón          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trasplante fecal</li> <li>• Análisis de ADN microbiano</li> <li>• Administración bacteriana</li> <li>• Clasificación celular</li> <li>• Perfiles de expresión génica</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Algunas especies de <i>Bifidobacterium</i> mejoraron in vivo la eficacia de la terapia anti-PD-L1<sup>14</sup></li> </ul>  |
| <i>Fecalibacterium prausnitzii</i> ,<br><i>Bacteroides thetaiotamicron</i> ,<br><i>Holdemania filiformis</i> ,<br><i>Dorea formicogenerans</i> | Humano         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Secuenciación metagenómica</li> <li>• Perfil metabólico intestinal</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con melanoma que respondieron a nivolumab (anti PD-1) se enriquecieron con <i>F. prausnitzii</i>, <i>B. thetaiotamicron</i> y <i>H. filiformis</i></li> <li>• Pacientes con melanoma que respondieron a pembrolizumab (anti PD-1), su microbiota intestinal estaba enriquecida con <i>D. formicogenerans</i><sup>19</sup></li> </ul>   |
| <i>Clostridiales</i>   | Humano         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Secuenciación 16S rRNA</li> <li>• Secuencia de genoma completo</li> <li>• Inmunohistoquímica</li> <li>• Citometría de flujo</li> <li>• Análisis de citocinas</li> <li>• Perfiles de expresión génica</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los pacientes con melanoma que respondieron a la terapia anti-PD-1 tenían una mayor diversidad de bacterias y una mayor abundancia de <i>Clostridiales</i><sup>20</sup></li> </ul>   |
| <i>Ruminococcaceae</i><br>(perteneciente al orden <i>Clostridiales</i> )   | Ratón / Humano | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Secuenciación 16S rRNA</li> <li>• Secuencia de genoma completo</li> <li>• Inmunohistoquímica</li> <li>• Citometría de flujo</li> <li>• Análisis de citocinas</li> <li>• Perfiles de expresión génica</li> <li>• Trasplante de microbiota fecal</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los pacientes con melanoma que respondieron a la terapia anti-PD-1 tenían una mayor diversidad de bacterias y una mayor abundancia de <i>Ruminococcaceae</i></li> <li>• Ratones libres de gérmenes, trasplantados con muestras de heces de pacientes tratados con anti-PD-1 y anti-PD-L1 tuvieron un crecimiento tumoral significativamente menor y mejor respuesta a la terapia anti-PD-1 y anti-PD-L1 junto con una mayor densidad de células T CD8 + intratumoral<sup>21</sup></li> </ul>           |
| <i>Akkermansia muciniphila</i>   | Ratón / Humano | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Secuenciación metagenómica</li> <li>• Trasplante de microbiota fecal</li> <li>• Inmunohistoquímica</li> <li>• Citometría de flujo</li> <li>• Análisis de citocinas</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• El 27% de los pacientes con cáncer que tomaron antibióticos antes o poco después de iniciar la terapia anti PD-1 tuvieron una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global más cortas</li> <li>• <i>A. muciniphila</i> fue más abundante en aquellos pacientes que respondieron a la terapia anti-PD-1</li> <li>• <i>A. muciniphila</i> sola fue capaz de restaurar los efectos antitumorales del bloqueo de PD-1 que había sido inhibido por los antibióticos<sup>22</sup></li> </ul> |
| <i>Enterococcus faecium</i>  | Humano         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Secuenciación 16S rRNA</li> <li>• Secuenciación metagenómica</li> <li>• PCR cuantitativa específica de especie</li> <li>• Inmunohistoquímica</li> <li>• Trasplante fecal</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los pacientes con melanoma que respondieron a la terapia anti-PD-1 tuvieron una mayor proporción de <i>B. longum</i>, <i>C. aerofaciens</i> y <i>E. Faecium</i></li> <li>• En ratones libres de gérmenes trasplantados con material fecal de los pacientes que respondieron se objetivó mejor control tumoral, mayor actividad de las células T y una mayor eficacia de la terapia anti-PD-L1<sup>18</sup></li> </ul>  |

**Cuadro II** Estudios clínicos que investigan los efectos de los probióticos en las respuestas a vacunas en adultos

| Probiótico   | Metodología  | Vacuna                                   | Resultados   |
|--|--|--|--|
| <i>L. rhamnosus</i> GG (LGG)   | 1 x 10 <sup>10</sup> UFC + 295 mg de inulina cada 12 h durante 4 ss  | Virus de la gripe atenuado nasal         | Protección contra la cepa H1N1 similar para el grupo placebo y probiótico<br>La cepa H3N2 mostró un título protector incrementado para el grupo de LGG<br>Inmunogenicidad mejorada <sup>43</sup>   |
| <i>L. casei</i> Shirota  | 1.3 x 10 <sup>10</sup> UFC al día durante 176 días   | Vacuna trivalente de la gripe            | Sin significación estadística o clínica en la protección contra síntomas respiratorios o mejoría en las tasas de seroprotección<br>Sin inmunogenicidad mejorada <sup>44</sup>  |
| <i>B. animalis ssp. lactis</i> BB-12<br><i>L. paracasei ssp. paracasei</i><br><i>L. casei</i> 431 <sup>®</sup> | 1 x 10 <sup>9</sup> UFC al día durante 6 ss  | Vacuna parenteral trivalente de la gripe | Aumento significativamente mayor en el título de anticuerpos IgG específicos de la vacuna y aumento de anticuerpos IgA secretores específicos de la vacuna en el grupo del probiótico<br>Inmunogenicidad mejorada <sup>45</sup>          |
| <i>L. plantarum</i> CECT7315/7316  | Grupo A: 5 x 10 <sup>9</sup> UFC al día durante 12 ss<br>Grupo B: 5 x 10 <sup>8</sup> UFC al día durante 12 ss | Vacuna trivalente de la gripe            | El consumo de probióticos después de la vacunación aumentó los niveles de anticuerpos IgA e IgH específicos de la influenza. También se observó una tendencia creciente en los anticuerpos IgM<br>Inmunogenicidad mejorada <sup>46</sup> |
| <i>B. longum</i> BB536   | 5 x 10 <sup>10</sup> UFC cada 12h durante 12 ss  | Vacuna trivalente de la gripe            | Aumento de IgA en el grupo probiótico en comparación con el placebo a la semana 16<br>Modificación beneficiosa en el microbioma intestinal<br>Inmunogenicidad mejorada <sup>47</sup>   |
| <i>L. casei</i> 431 <sup>®</sup>   | 1 x 10 <sup>9</sup> UFC al día durante 42 días   | Vacuna trivalente de la gripe            | No beneficio de la respuesta inmune en el grupo de los probióticos si bien menor duración de los síntomas respiratorios (sin diferencias en la incidencia o gravedad de los mismos)<br>Sin inmunogenicidad mejorada <sup>48</sup>        |
| <i>L. paracasei</i> MCC1849  | 1 x 10 <sup>9</sup> UFC al día durante 6 ss  | Vacuna trivalente de la gripe            | No diferencias significativas en los parámetros inmunes entre los grupos<br>Inmunogenicidad parcialmente mejorada <sup>49</sup>  |

L: *Lactobacillus*; B: *Bifidobacterium*; UFC: Unidades formadoras de colonias; ss: Semanas

microbioma con la eficacia de la inmunoterapia en cáncer. A su vez, un gran número de ensayos clínicos demuestran aumento de la inmunogenicidad de las vacunas al utilizarlas con probióticos. Por desgracia, a pesar de todo ello, no existen estudios prospectivos que evalúen el posible efecto sinérgico de los probióticos con la inmunoterapia utilizada contra el cáncer. Es por tanto un apasionante campo abierto de investigación en el que algo tan simple *a priori* como seleccionar y administrar determinadas cepas bacterianas a

un individuo podrían optimizar y mejorar los resultados antitumorales de la terapia inmune contra el cáncer, siendo además una estrategia barata y más segura.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

- Icaza-Chávez ME. Gut microbiota in health and disease. *Rev Gastroenterol Mex.* 2013;78(4):240-8.
- Korecka A, Arulampalam V. The gut microbiome: Scourge, sentinel or spectator? *J Oral Microbiol.* 2012;4:9367.
- de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):607-15.
- Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(11):800-12.
- Elinav E, Nowarski R, Thaïss CA, Hu B, Jin C, Flavell RA. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer.* 2013; 13(11):759-71.
- Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe.* 2014;15(3):317-28.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology.* 2016;14(8):e1002533.
- Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clinical immunology.* 2015;159(2):122-127.
- The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486:207-214.
- Humphries A, Daud A. The gut microbiota and immune checkpoint inhibitors. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14 (9):2178-2182.
- Okumura R, Takeda K. Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis. *Exp Mol Med.* 2017; 49:e338.
- Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science.* 2015;350 (6264):1079-1084.
- Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, et al. Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & Colitis.* 2016;10(4):395-401.
- Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science.* 2015;350(6264):1084-9.
- Spranger S, Sivan A, Corrales L, Gajewski TF. Tumor and Host Factors Controlling Antitumor Immunity and Efficacy of Cancer Immunotherapy. *Advances in Immunology.* 2016; 130:75-93.
- Schiffirin EJ, Brassart D, Servin AL, Rochat F, Donnet-Hughes A. Immune modulation of blood leukocytes in humans by lactic acid bacteria: criteria for strain selection. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1997;66(2): 515S-520S.
- Young SL, Simon MA, Baird MA, Tannock GW, Bibiloni R, Spencely K, et al. *Bifidobacterium* species differentially affect expression of cell surface markers and cytokines of dendritic cells harvested from cord blood. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology.* 2004;11(4):686-690.
- Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre M-L, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science.* 2018;359(6371):104-8.
- Frankel AE, Coughlin LA, Kim J, Froehlich TW, Xie Y, Frenkel EP, et al. Metagenomic shotgun sequencing and unbiased metabolomic profiling identify specific human gut microbiota and metabolites associated with immune checkpoint therapy efficacy in melanoma patients. *Neoplasia.* 2017;19(10):848-55.
- Wargo JA, Gopalakrishnan V, Spencer C, Karpinets T, Reuben A, Andrews MC, et al. Association of the diversity and composition of the gut microbiome with responses and survival (PFS) in metastatic melanoma (MM) patients (pts) on anti-PD-1 therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(15): 3008.
- Gopalakrishnan V, Spencer C, Nezi L, Reuben A, Andrews M, Karpinets T, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* 2018;359(6371):97-103.
- Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CP, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science.* 2018;359(6371):91-7.
- Kiseleva EP, Mikhailopulo KI, Sviridov OV, Novik GI, Knirel YA, Sz wajcer-Dey E. The role of components of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in pathogenesis and serologic diagnosis of autoimmune thyroid diseases. *Beneficial Microbes.* 2011;2(2):139-154.
- Stsepetova J, Sepp E, Julge K, Vaughan E, Mikelsaar M, de Vos WM. Molecularly assessed shifts of *Bifidobacterium* ssp. and less diverse microbial communities are characteristic of 5-year-old allergic children. *FEMS immunology and medical microbiology.* 2007;51(2):260-269.
- Goubet AG, Daillère R, Routy B, Derosa L, M Roberti P, Zitvogel L. The impact of the intestinal microbiota in therapeutic responses against cancer. *C R Biol.* 2018;341 (5):284-289.
- Treuting PM, Arends M, Dintzis SM. Lower Gastrointestinal Tract. In Treuting PM, Dintzis SM, Montine KS, editors. *Comparative Anatomy and Histology: a Mouse, Rat and Human Atlas.* 2 ed. Elsevier Science. 2017. p. 213-228.
- Casteleyn C, Rekecki A, Van Der Aa A, Simoens P, Van Den Broeck W. Surface area assessment of the murine intestinal tract as a prerequisite for oral dose translation from mouse to man. *Laboratory Animals.* 2010;44(3):176-183.
- Nguyen TLA, Vieira-Silva S, Liston A, Raes J. How informative is the mouse for human gut microbiota research? *Disease Models & Mechanisms.* 2015;8(1):1-16.
- Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JL. Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2005;102(31):11070-11075.

30. Oliveira-Fuster G, González-Molero I. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutr Hosp.* 2007;22 (Supl. 2):26-34.
31. Schrezenmeir J, De Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(Supl. 2):361-4.
32. FAO/WHO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, Ontario, Canada: FAO/WHO; 2002. Disponible en: [http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf)
33. Linares DM, Ross P, Stanton C. Beneficial microbes: The pharmacy in the gut. *Bioengineered.* 2016;7(1):11-20.
34. Vitetta L, Hall S, Linnane AW. Live probiotic cultures and the gastrointestinal tract: Symbiotic preservation of tolerance whilst attenuating pathogenicity. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014;4:143.
35. Vitetta L, Palacios T, Hall S, Coulson S. Gastrointestinal tract commensal bacteria and probiotics: Influence on end-organ physiology. *Prog Drug Res.* 2015;70:1-33.
36. Ozen M, Dinleyici EC. The history of probiotics: The untold story. *Benef Microbes.* 2015;6(2):159-165.
37. Klein A, Friedrich U, Vogelsang H, Jahreis G. *Lactobacillus acidophilus* 74-2 and *bifidobacterium animalis* subsp *lactis* DGCC 420 modulate unspecific cellular immune response in healthy adults. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(5):584-593.
38. Gill HS, Rutherford KJ, Prasad, J, Gopal PK. Enhancement of natural and acquired immunity by *lactobacillus rhamnosus* (HN001), *lactobacillus acidophilus* (HN017) and *bifidobacterium lactis* (hn019). *Br J Nutr.* 2000;83(2):167-176.
39. Tang ML, Lahtinen SJ, Boyle RJ. Probiotics and prebiotics: Clinical effects in allergic disease. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(5):626-634.
40. Amdekar S, Dwivedi D, Roy P, Kushwah S, Singh V. Probiotics: Multifarious oral vaccine against infectious traumas. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010;58(3):299-306.
41. Vitetta L, Hall S, Coulson S. Metabolic Interactions in the Gastrointestinal Tract (GIT): Host, commensal, probiotics, and bacteriophage influences. *Microorganisms.* 2015;3 (4):913-932.
42. Vitetta L, Saltzman ET, Thomsen M, Nikov T, Hall S. Adjuvant Probiotics and the Intestinal Microbiome: Enhancing Vaccines and Immunotherapy Outcome. *Vaccines.* 2017;5(4):pii: E50
43. Davidson LE, Fiorino AM, Snyderman DR, Hibberd PL. *Lactobacillus GG* as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(4):501-507.
44. Van Puyenbroeck K, Hens N, Coenen S, Michiels B, Beunckens C, Molenberghs G, et al. Efficacy of daily intake of *lactobacillus casei shirota* on respiratory symptoms and influenza vaccination immune response: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy elderly nursing home residents. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(5):1165-1171.
45. Rizzardini G, Eskesen D, Calder PC, Capetti A, Jespersen L, Clerici M. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *bifidobacterium animalis* ssp. *Lactis*, BB-12(R) and *lactobacillus paracasei* ssp. *Paracasei*, I. Casei 431(R) in an influenza vaccination model: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* 2012;107(6):876-884.
46. Bosch M, Mendez M, Perez M, Farran A, Fuentes MC, Cune J. *Lactobacillus plantarum* CECT7315 and CECT7316 stimulate immunoglobulin production after influenza vaccination in elderly. *Nutr Hosp.* 2012;27(2): 504-509.
47. Akatsu H, Iwabuchi N, Xiao JZ, Matsuyama Z, Kurihara R, Okuda K, et al. Clinical effects of probiotic *bifidobacterium longum* BB536 on immune function and intestinal microbiota in elderly patients receiving enteral tube feeding. *J Parenter Enter Nutr.* 2013;37(5):631-640.
48. Jespersen L, Tarnow I, Eskesen D, Morberg CM, Michelsen B, Bugel S, et al. Effect of *lactobacillus paracasei* subsp. *Paracasei*, I. Casei 431 on immune response to influenza vaccination and upper respiratory tract infections in healthy adult volunteers: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(6):1188-1196.
49. Maruyama M, Abe R, Shimono T, Iwabuchi N, Abe F, Xiao JZ. The effects of non-viable *lactobacillus* on immune function in the elderly: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Food Sci Nutr.* 2016; 67(1):67-73.
50. Cervantes-Barragan L, Chai JN, Tianero MD, Di Luccia B, Ahern PP, et al. *Lactobacillus reuteri* induces gut intraepithelial CD4+CD8 $\alpha\alpha$ + T cells. *Science.* 2017;357 (6353): 806-810.

---

**Cómo citar este artículo:** Cabezón-Gutiérrez L, Palka-Kotlowska M, Custodio-Cabello S, Villamayor-Delgado ML, Franco-Moreno AI, Khosravi-Shahic P. Microbiota, cáncer e inmunoterapia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019;57(5):299-306.