

## MICROBIOMA VS. CÁNCER

Por: Mariana Carolina Correa Castillo y Alba Mayra Padilla Correa

Resumen de investigación del artículo *The microbiome in anti-cancer therapy*, por Bashiardes, S, Tuganbaev, T, Federici, S, Elinav, E.

Además de las conocidas terapias anti-cancerígenas, el microbioma tiene potencial terapéutico en el tratamiento del cáncer. En 1891 William B. Coley administró *Streptococcus piógenes* inactivados con calor a pacientes con cáncer inoperable y observó una mejoría en la respuesta al tratamiento anti-neoplásico. Por otra parte, en el año del 1920, se inyectaban microorganismos de *Mycobacterium bovis* a pacientes con cáncer de vejiga, promoviendo así su respuesta inmune.

### Microbioma

- Interviene en el desarrollo y progresión del cáncer
- Interviene en el tratamiento
- Activa células T antitumorales
- Contribuye a la eficacia del tratamiento

**El microbioma coloniza principalmente superficies mucosas del cuerpo, entre las que destacan el tracto gastrointestinal, pulmones, vagina y cavidad oral; de cuya interacción procarionta-eucariota se produce un holobionte, es decir, un organismo multicelular complejo con sus microorganismos asociados.**

Dichos microorganismos llevan a cabo funciones anátomo-dependientes como descomposición o protección; así como también la regulación de aspectos fisiológicos dependientes de factores endógenos como la genética y la respuesta inmune; y factores ambientales como nutrición y localización biogeográfica (figura 1).

El microbioma interviene en todas las etapas de desarrollo del cáncer. La etapa de eliminación de células cancerosas está mediada por células T activadas por la producción de epítopos y el microbioma interviene en la actividad tumoricida de éstos; si éstas células sobreviven a la eliminación, viene la etapa de equilibrio que ocurre entre el crecimiento tumoral y la respuesta inmune reactiva; finalmente en la etapa de escape, las células cancerosas se vuelven irreconocibles a la inmunidad ya sea por mutagénesis o epigenética; en esta etapa el microbioma contribuye al reclutamiento de células T reguladoras y funge como mediadora de la actividad de las células mieloides (figura 2).

Existen microorganismos presentes en los tumores cancerígenos que llegan a ellos

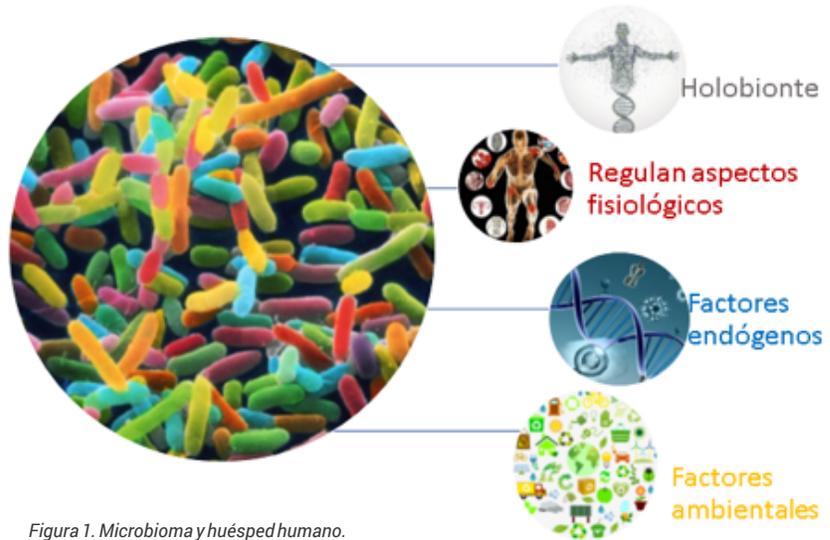


Figura 1. Microbioma y huésped humano.

principalmente por angiogénesis o como consecuencia de una infección coincidente. Sin embargo, la irregularidad del lecho vascular y la rapidez con la que se forman los capilares, generan un microambiente hipóxico que propicia la colonización bacteriana; sugiriendo una relación entre el microbioma tumoral y la inmunidad del tumor que se ha observado en diferentes experimentos, algunos de los cuales se mencionan a continuación.

### Efectos del microbioma en las terapias contra el cáncer.

El oxaliplatino es un agente quimioterapéutico basado en platino que induce apoptosis de células tumorales a través de linfocitos T citotóxicos mediante la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que dañan el DNA tumoral. El papel del microbioma en este tipo de terapia se observó al experimentar con ratones tratados con antibióticos, es decir, sin microbioma; en donde disminuyó la producción de ROS y en consecuencia el efecto del oxaliplatino.

Los agentes alcalinizantes como la ciclofosfamida inducen efectos inmunomoduladores en la muerte de células cancerosas al reducir la expresión y el número de linfocitos T reguladores y aumentar los linfocitos efectores TH1 y TH17. El microbioma en esta terapia promueve la activación de linfocitos T CD4+ naïve hacia TH17, favoreciendo así la regresión tumoral mediante la disbiosis.

Los inhibidores de punto de control dirigidos hacia la proteína 4 asociada a linfocitos

T citotóxicos (CTLA4) y muerte programada 1 (PD1), ubicados sobre las superficies de células T; activan linfocitos T específicos para el reconocimiento de células tumorales mediante el uso de anticuerpos que bloquean dichos receptores, conocidos como reguladores negativos de la activación de células T.

Se observó que la terapia anti-CTLA4 no tuvo mejoras en la respuesta antitumoral en ratones sometidos a terapia con antibióticos.

Por otra parte, la administración previa de microorganismos, como las especies de *Bifidobacterium* o *Burkholderia cepacia*, se relacionan con una mejora de las respuestas antitumorales mediante la observación de una disminución del tamaño tumoral por aumento del número de células T CD8+. Se sugiere que estas especies de microorganismos promueven y mejoran la activación de células dendríticas.

En la modulación inmune innata del cáncer, las islas CpG o dinucleótidos CpG no metilados, regiones de DNA ricas en pares de guaninas y citocinas que conforman regiones promotoras, son reconocidos por el sistema inmune a través de los receptores tipo toll (TLR) y activan la respuesta inmune. Varias investigaciones han demostrado la importancia del microbioma en la respuesta a esta terapia contra el cáncer al observar que especies de *Alistipes shahii* mejoraron considerablemente la respuesta inmune y que en ratones sometidos a terapia antibiótica, disminuyó la producción de TNF- $\alpha$  e IL-12 por las células mieloides tumorales, así

como una secreción reducida de INF- $\gamma$  por las células T y NK tumorales.

La terapia de transferencia de células se lleva a cabo con linfocitos que se infiltran a los tumores (TIL, por sus siglas en inglés) y que responden a proteínas como TAA (tumor-associated antigen) y TSA (tumor-specific antigen). En esta terapia, los linfocitos se aíslan por medio de una biopsia, se modifican en el laboratorio y se vuelven a ingresar al paciente para eliminar el tumor. Se ha observado que el microbioma media aspectos positivos como resultado del paso de bacterias del intestino al sitio afectado; ya que con la administración de antibióticos de amplio espectro, se eliminan los lipopolisacáridos y la eficiencia de los linfocitos infiltrantes disminuye.

El microbioma ha demostrado ser un excelente modulador en la respuesta del tratamiento para el cáncer. Así mismo ha mostrado poseer un efecto negativo en un grupo de pacientes a los que se administró zidovudina (un antiviral) y 5-fluoracilo como quimioterapia: el microbioma inducía un cambio en la zidovudina a 2-bromovinil, el cual inhibía el metabolismo del 5-fluoracilo teniendo como consecuencia una acumulación tóxica.

### Utilidad del microbioma tumoral en el tratamiento contra el cáncer

Las bacterias tienen un papel en el tratamiento antitumoral ya que sus componen-

tes bacterianos como lipopolisacáridos, peptidoglucanos, flagelinas y otros PAMP influyen en la decodificación de PRR lo cual ayuda a aumentar la respuesta inmune en los tumores.

Estudios recientes muestran que bacterias anaerobias principalmente, muestran alta afinidad en la colonización de tumores. En un estudio se probaron esporas atenuadas de cepas de Clostridium en caninos y humanos con leiomiomas; en otro grupo cepas atenuadas de Salmonella; con lo cual hubo reducción de tumores a través de mecanismos inmunes: secreción de TNF- $\alpha$ , lo que conducía a la activación de linfocitos T CD8+.

Aún faltan más pruebas que demuestren la eficacia y seguridad de esta terapia en humanos.

El uso de bacterias, como vehículos transportadores de fármacos dirigidos contra células tumorales específicas, ha recibido un gran enfoque por su capacidad de disminuir el riesgo de toxicidad dado por otros fármacos. Algunos de los fármacos que utilizan este tipo de vehículos son citoquinas, toxinas bacterianas o proteínas activadoras del sistema inmune.

Un estudio realizado por Din et al., en el año 2016 propuso el diseño de un sistema de intercomunicación bacteriana para la distribución de fármacos anticancerígenos en zonas de hipoxia tumoral que resultan in-

accesibles a la quimioterapia. Dicho sistema promueve la acumulación de acil-homoserina lactona en la superficie celular lo que funge como sistema de comunicación y sincronización de señales, además de un gen de lisis de bacterióagos contra la muerte celular, así como genes terapéuticos de elección. El resultado del sistema diseñado es la reducción sustancial del tamaño tumoral en aproximadamente 18 días de tratamiento junto con quimioterapia, sin embargo, fue seguido de la reanudación del crecimiento tumoral.

### Conclusiones

El microbioma representa una nueva e interesante vía terapéutica contra el cáncer al intervenir como mediador y promotor de respuestas inmunes.

Los experimentos realizados hasta ahora han sido desarrollados en modelos tumorales de roedores, cuyas respuestas del sistema inmune al cáncer difieren ampliamente en las distintas etapas del cáncer. Aún existe la necesidad de profundizar en el estudio y experimentación de determinados procesos y mecanismos del microbioma en la terapia antitumoral, tipos de tumores y variaciones locales. Ambas situaciones representan importantes limitaciones que impiden la aplicación inmediata de esta terapia en la práctica médica. Además, es importante considerar que muchos de los pacientes diagnosticados con cáncer son sometidos a terapias con antibióticos y suelen verse considerablemente inmunosuprimidos, con altas posibilidades de desarrollar infecciones bacterianas o fúngicas resistentes a antibióticos y de alto riesgo.

**Es fundamental conocer el rol del microbioma tumoral en la respuesta metabólica, inmune y farmacológica para poder desarrollar terapias potencialmente funcionales anticancerígenas.**

Por otro lado, cabe resaltar la importancia de tomar en cuenta la variabilidad de la composición específica del microbioma de cada individuo a fin de individualizar las terapias y alcanzar una mayor eficacia y pronóstico.



Figura 2. El microbioma en las etapas del cáncer

### Referencias:

Bashiardes, S, Tuganbaev, T, Federici, S, Elinav, E. (2017). The microbiome in anti-cancer therapy. *Seminars in Immunology*, 32, 74-81.  
 McCarthy, E. F. (2006). The Toxins of William B. Coley and the Treatment of Bone and Soft-Tissue Sarcomas. *The Iowa Orthopaedic Journal*, 26, 154-158.