

Trabajo inscrito en la categoría de trabajos orales del SEMINARIO SELECTO "DR. JUAN DI PRISCO"

TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL: BLANCO TERAPÉUTICO EN INMUNOTERAPIA EN PACIENTES CON MELANOMA REFRACTARIO

Maria Fernanda Gutiérrez, Miguel López M.

1. Residente del Postgrado de Dermatología y Sifilografía. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Caracas-Venezuela
2. Adjunto del Servicio de Dermatología. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Caracas-Venezuela

Resumen:

Varios estudios demostraron que el microbioma intestinal puede influir en las respuestas inmunitarias antitumorales por medio de la inmunidad innata y adaptativa y que las respuestas terapéuticas pueden mejorarse mediante su modulación. La microbiota es fundamental en el comportamiento del organismo frente a las enfermedades. En modelos preclínicos de ratones y cohortes de pacientes observacionales, se ha demostrado que el microbioma intestinal influye en la respuesta de los tumores a la inmunoterapia anti-PD-1. Sin embargo, la modulación del microbioma intestinal en pacientes con cáncer ha sido poco investigado en ensayos clínicos. Se ha demostrado que una composición bacteriana intestinal desfavorable reduce la probabilidad de beneficio clínico de los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI). Los resultados de dos primeros estudios en humanos sobre el trasplante de microbiota fecal en pacientes con melanoma refractario a los anticuerpos anti-PD-1, validan la evidencia preclínica de que este enfoque puede mejorar el microbioma intestinal y superar la resistencia a las ICI. El tratamiento con TMF se asoció con cambios favorables en los infiltrados de células inmunitarias y los perfiles de expresión génica tanto en la lámina propia del intestino como en el microambiente tumoral. Estos primeros hallazgos tienen implicaciones importantes para modular el microbioma intestinal en el tratamiento del cáncer. En este trabajo realizaremos una revisión para evaluar la seguridad y viabilidad del trasplante de la microbiota fecal (TMF) y la reinducción de la inmunoterapia anti-PD-1 en pacientes con melanoma metastásico refractario anti-PD-1.

Palabras clave: trasplante, microbiota fecal, Inmunoterapia anti PD1, melanoma, metastasico.

Fecal microbiota transplant therapeutic target in immunotherapy in patients with refractory melanoma

Summary

Several studies have shown that the gut microbiome can influence antitumor immune responses through innate and adaptive immunity, and that therapeutic responses can be enhanced by modulating it. The microbiota is fundamental in the behavior of the organism to diseases. In preclinical mouse models and observational patient cohorts, the gut microbiome has been shown to influence the response of tumors to anti-PD-1 immunotherapy. However, modulation of the gut microbiome in cancer patients has been little investigated in clinical trials. An unfavorable intestinal bacterial composition has been shown to reduce the likelihood of clinical benefit from immune checkpoint inhibitors (ICI). The results of the first two human studies on fecal microbiota transplantation in patients with melanoma refractory to anti-PD-1 antibodies, validate the preclinical evidence that this approach can improve the gut microbiome and overcome resistance to ICI. Treatment with TMF was associated with favorable changes in immune cell infiltrates

and gene expression profiles both in the lamina propria of the intestine and in the tumor microenvironment. These early findings have important implications for modulating the gut microbiome in cancer treatment. In this work, we will carry out a review to evaluate the safety and feasibility of fecal microbiota transplantation (FMT) and the reinduction of anti-PD-1 immunotherapy in patients with refractory metastatic melanoma anti-PD-1.

Keywords: fecal microbiota transplantation, Anti-PD-1 immunotherapy, metastatic, melanoma.

Introducción

La incidencia mundial de melanoma cutáneo ha aumentado anualmente a una mayor velocidad, en comparación con cualquier otro tipo de cáncer, ocupando el puesto 15 entre los cánceres más comunes en todo el mundo. Así mismo, es uno de los cánceres más agresivos por su potencial para hacer metástasis con extrema eficacia.¹ La principal causa de muerte en los pacientes con melanoma es la metástasis a distancia que se produce de forma rápida y abrumadora, lo que se debe en gran medida a una combinación de factores; las mutaciones genéticas favorecen la metástasis; los cánceres alteran la biología local del microambiente en el que reside y la sobreexpresión de ciertos factores que favorecen la invasión tumoral del tejido circundante.² Gracias a los avances más recientes que han permitido un mejor conocimiento tanto de la patogénesis molecular del melanoma como de la inmunología del cáncer, se ha producido una revolución en el tratamiento de pacientes con melanoma en estadio avanzado y no resecable. Actualmente hay dos clases nuevas de agentes terapéuticos sistémicos eficaces en uso clínico generalizado: inmunoterapias que mejoran la respuesta inmune antitumoral del huésped y terapias antitumorales dirigidas.³

La inmunoterapia es utilizada para inhibir la proteína de punto de control de muerte celular programada (PD) -1 en pacientes con melanoma metastásico, que ha demostrado tasas de respuesta completa duradera del 10 al 20%. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no responden al bloqueo de PD-1, y muchos de los pacientes que responden parcialmente, eventualmente progresan. Se han realizado extensos esfuerzos de investigación para superar la resistencia a la terapia anti-PD-1.

Una de las pistas más prometedoras implica la modulación de la microbiota intestinal, que ha demostrado influir en la respuesta de los tumores a la inmunoterapia anti-PD-1. El tratamiento con trasplante de microbiota fecal (TMF) se asoció con cambios

favorables en los infiltrados de células inmunitarias y los perfiles de expresión génica tanto en la lámina propia del intestino como en el microambiente tumoral. Estos primeros hallazgos tienen implicaciones importantes para modular el microbioma intestinal en el tratamiento del cáncer.⁴

En este trabajo realizaremos una revisión para evaluar la seguridad y viabilidad del TMF y la reinducción de la inmunoterapia anti-PD-1 en pacientes con melanoma metastásico refractario anti-PD-1.

El microbioma humano: un universo en nuestro interior

La microbiota es el conjunto de microorganismos, que podemos encontrar en el tracto gastrointestinal (TGI), genitourinario, respiratorio, la cavidad oral y la piel. Encontrándose una diversidad mayor en el TGI. A veces se confunde con el término microbioma, que es mucho más amplio y hace referencia al conjunto de esas comunidades microbianas incluyendo sus genes y metabolitos, así como las condiciones ambientales que les rodean. Las principales bacterias corresponden a cuatro grandes filos: Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacterias y Actinobacterias. Así que el microbioma humano es un universo en nuestro interior, constituido por 100 trillones de microbios, representando el 3 % de la masa del cuerpo humano, en una proporción mayor en células y genes.⁵

Se ha podido conseguir información sobre el microbioma humano, con gran detalle en cuanto a taxonomía y función de los microorganismos. Con la utilización del gen de referencia, las técnicas de secuenciación masiva y las herramientas bioinformáticas para el tratamiento de datos, ha supuesto una auténtica revolución no solo en su conocimiento sino también en su implicación en la salud o la enfermedad del ser humano.⁶

El microbioma Intestinal

El tracto gastrointestinal es el área que contiene la comunidad microbiana más numerosa, densa y diversa del cuerpo humano. Las bacterias corresponden al 98% del microbiota intestinal, en donde predominan Firmicutes y Bacteroidetes.⁶

La composición de las comunidades microbianas varía considerablemente dependiendo de la parte del intestino en la que nos encontremos, siendo el colon la parte con más densidad de microorganismos.⁷ (ver figura 1)

La microbiota puede ir cambiando a lo largo de la vida según factores externos, como la alimentación, la edad, la ingesta de antibióticos y el estilo de vida. (ver figura 2)

El microbioma intestinal (MI) cumple un conjunto de funciones entre las que se encuentran: metabólicas, de barrera, de defensa y de mantenimiento. Destacando en la función metabólica los procesos de digestión de proteínas, descomposición de lípidos y fermentación de los polisacáridos obtenidos de la fibra dietética dando lugar a monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta que intervienen en la gluconeogénesis hepática, y tienen un efecto antiinflamatorio, además constituyen una fuente de energía para las células epiteliales. El MI produce vitamina K, B6 y B12, entre otros. También es capaz de neutralizar nitratos, xenobióticos y otras sustancias tóxicas.⁸

¿Qué rol juega el microbioma intestinal en el sistema inmunitario?

El TGI es una barrera selectiva constituida por células epiteliales, que limitan el contacto directo de microorganismos, residentes o transeúntes, con células inmunes especializadas de la lámina propia, y su propagación sistémica, contribuyendo a la homeostasis inmunológica.

El tracto gastrointestinal (TGI) ha desarrollado mecanismos de defensa frente a agentes ambientales adversos a los que está expuesto por vía oral, manteniendo, al mismo tiempo, tolerancia hacia la microbiota comensal residente o las proteínas de la dieta.

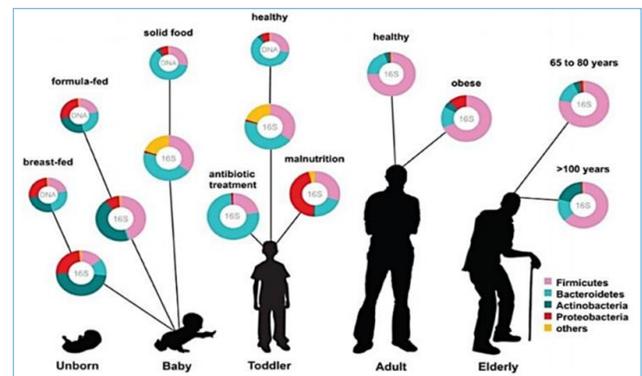


Figura 2. Composición de la microbiota según la edad

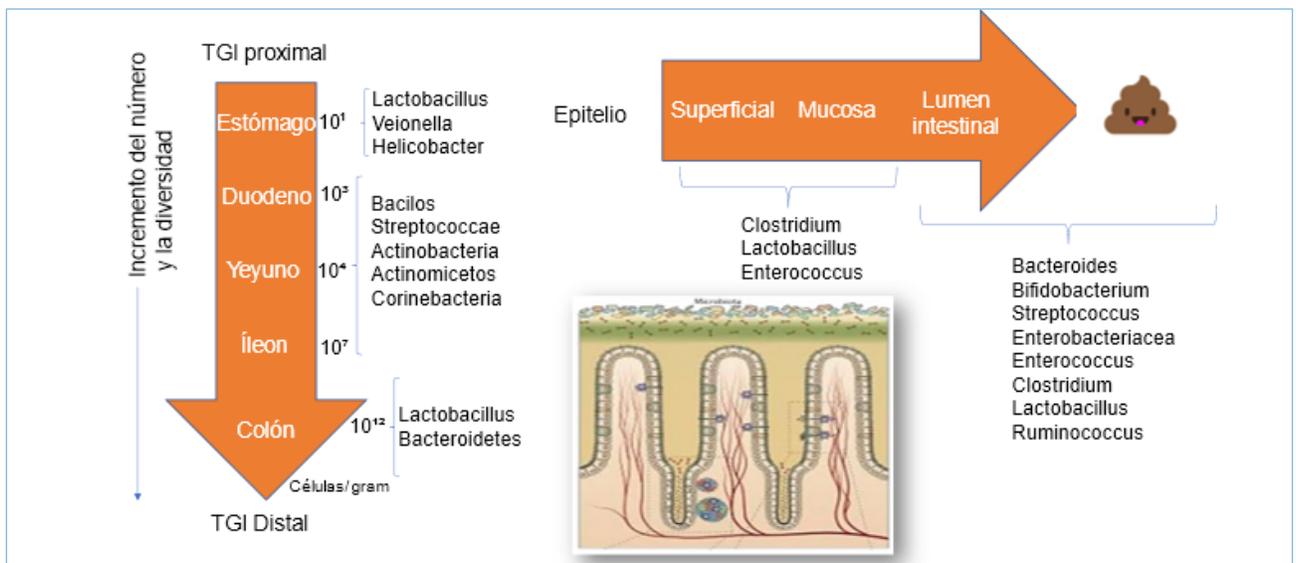


Figura 1. Composición de la microbiota según segmento del intestino

Los microorganismos intestinales influyen en el desarrollo y en la función del sistema inmunológico, y la rotura de este equilibrio puede dar lugar a desregulación inmunológica, y contribuir a la aparición de trastornos inflamatorios y autoinmunes crónicos.

La homeostasis inmunológica se mantiene mediante un sistema de controles y equilibrios entre las células T efectoras inflamatorias, que incluyen las células Th1 (CD4+ y CD8+, las células Th17 y las células T reguladoras Foxp3+ antiinflamatorias (Tregs) que participan en el desarrollo de tolerancia. Las células linfoides innatas potencian la inmunidad adaptativa, y regulan la inflamación y la reparación de tejidos en la mucosa intestinal. Las interacciones entre la microbiota y las células del sistema inmune innato se producen a través de receptores de reconocimiento de patrones moleculares microbianos o de metabolitos producidos por la microbiota. Estos estímulos activan tanto las funciones de barrera, como la síntesis de otros mediadores que regulan la respuesta de células inmunes especializadas del tejido linfode asociado al intestino.⁵ (ver figura 3)

¿Qué factores influyen en el microbioma intestinal?

El microbioma intestinal normal forma parte de un estado de buena salud y su composición es diferente en todas las personas, creando una variedad interindividual. Los factores genéticos propios son determinantes en la colonización inicial, pero diversos factores como la dieta, enfermedades infecciosas, la exposición a sustancias tóxicas y el uso de antibióticos entre otros, establecerán variaciones en la composición de la microbiota intestinal y, por tanto, en las funciones que nos ofrecen a lo largo de la vida.

La microbiota intestinal tiene la destreza de adaptarse a estos y a otros factores, cambiando su composición de manera reversible para resolver determinadas situaciones puntuales como el estrés. Pero si la microbiota intestinal está continuamente expuesta a factores deletéreos, como el uso indiscriminado de antibióticos y medidas de higiene exagerado, provoca variaciones en su composición, por la pérdida de diversidad microbiana intestinal o disbiosis, que en ocasiones puede ser irreversible, favoreciendo el desarrollo de enfermedades.⁹

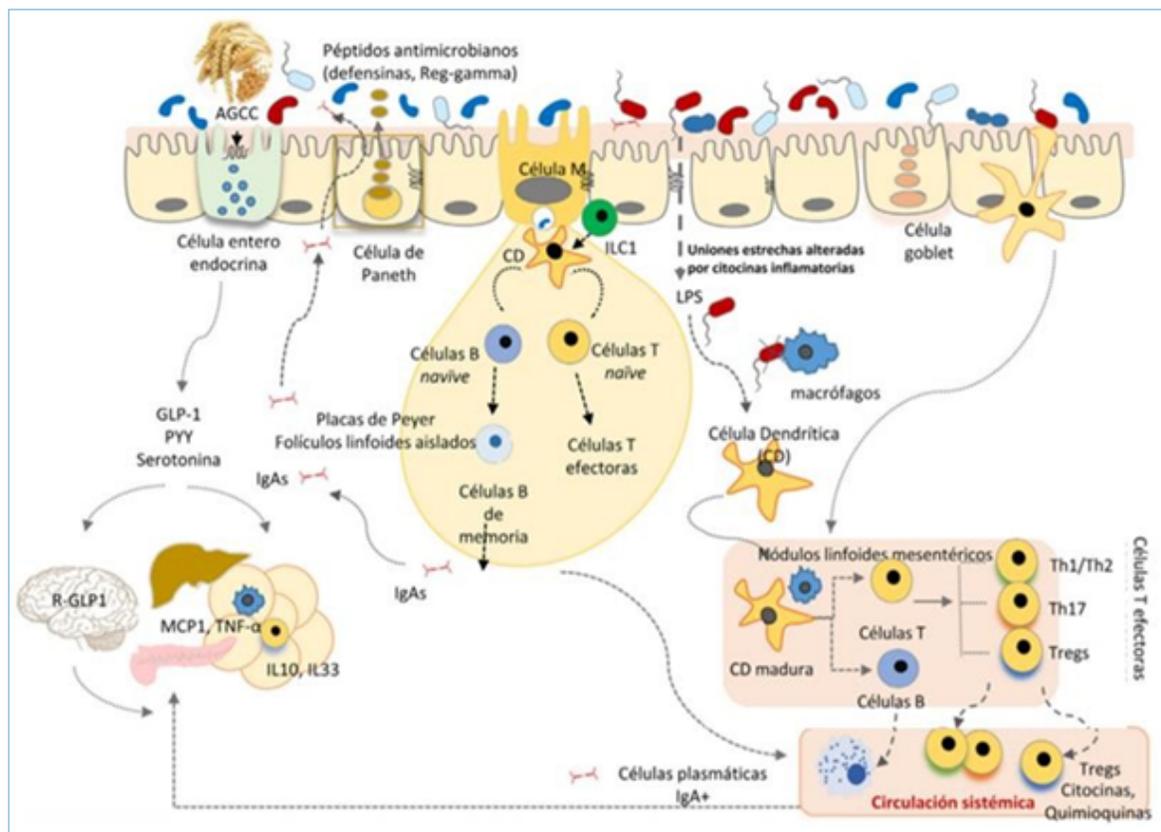


Figura 3. Representación esquemática de la influencia de la microbiota y sus metabolitos sobre la función barrera del intestino y el sistema inmunitario y neuroendocrino.

Así pues el equilibrio del microbioma, que conocemos como eubiosis es fundamental para mantener un sistema inmunológico funcional. La disbiosis si se perpetúa en el tiempo puede desencadenar disfunción inmunológica y un estado permanente de inflamación que puede conllevar a la aparición de muchas enfermedades respiratorias, autoinmunes, alérgicas, oncológicas, intestinales, mentales, cardiovasculares, infecciosas, metabólicas y digestivas.

Si bien la microbiota es particular para cada individuo, se han observado patrones de composición para algunas enfermedades que puede ser usado como biomarcador de la presencia de la enfermedad. Es precisamente la composición específica de la microbiota para cierto tipo de patología e individuo, lo que se denomina como "firma de microbiota".¹⁰

El microbioma intestinal y cáncer

El microbioma afecta directa e indirectamente el desarrollo y mantenimiento de la inflamación, que ha sido ampliamente aceptado como uno de los sellos distintivos del cáncer. Se ha demostrado que la inflamación promueve el cáncer al aumentar la inestabilidad genética y la creación de un entorno que promueve la aparición del tumor. El microbioma puede afectar el desarrollo de afecciones que se asocian con el cáncer, como la obesidad y el síndrome metabólico, y modular muchos de los mecanismos inflamatorios e inmunitarios que regulan el inicio y la progresión del cáncer.¹¹

¿Favoreciendo o suprimiendo el cáncer?

El microbioma puede contribuir a la oncogénesis o la supresión de tumores mediante una variedad de mecanismos moleculares, estos son llevados a cabo por una variedad de productos génicos microbianos, metabolitos y moduladores inmunitarios.¹⁰ (ver la Figura 4)

¿Cómo interactúa el microbioma humano con el cáncer?

El efecto de un microbioma sobre el cáncer puede ser directo o indirecto. La interacción directa podría tener lugar entre los microbiomas que residen en los tejidos donde emerge el cáncer, como el microbioma de la piel que interactúa directamente con el melanoma. Pueden ocurrir interacciones indirectas entre un microbioma y el cáncer que reside en un tejido diferente. Por ejemplo, el microbioma intestinal altera los metabolitos circulantes que, a su vez, afectan la fisiología general del huésped y sobre la progresión del cáncer de piel o su respuesta a la terapia.¹²

Inmunidad tumoral e inmunoterapia

Diversos factores genéticos y ambientales pueden conducir a la formación de tumores, como la radiación UV que afecta el ADN, ocasionando daño crónico y permanente de los melanocitos,

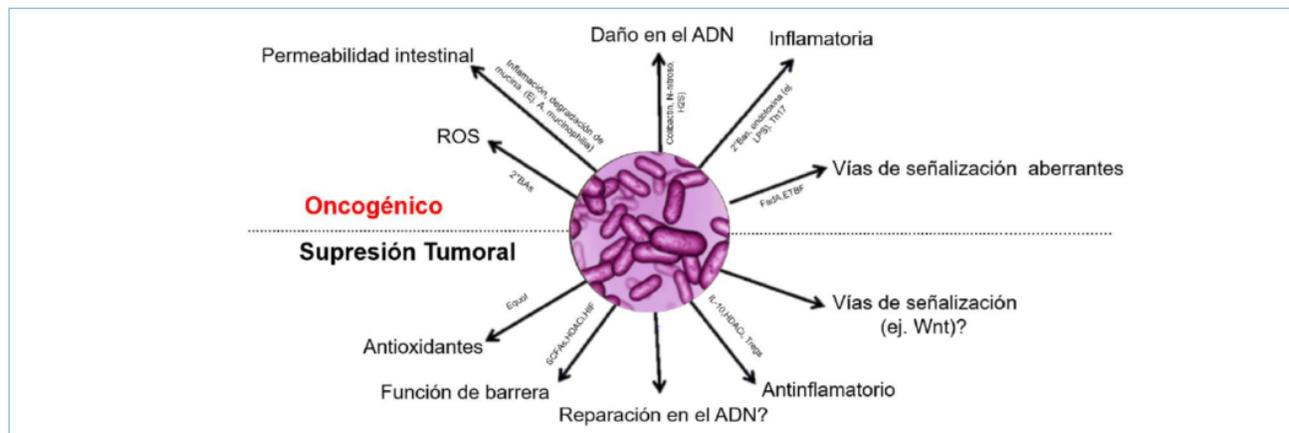


Figura 4. Mecanismos microbianos de oncogénesis y supresión tumoral

causando diferentes enfermedades en la piel, entre ellas, las más temida, el melanoma. El cual en la medida que progresa tiende a metastatizar a otros órganos.

El sistema inmunológico se activa con la expresión de las células NK que liberan moléculas relacionadas con el estrés causado por las células tumorales. Las células dendríticas (CD) activan a las células T citotóxicas, las células Natural killer (NK) y las células T citotóxicas liberan perforina y granzima, ocasionando perforación de la membrana celular de las células tumorales. Los linfocitos T colaboradores también pueden promover estas respuestas, liberando interferón gamma y citoquinas.

A medida que el tumor continúa creciendo, las alteraciones genéticas, permiten al tumor sobrevivir ya que los tumores no expresen moléculas que puedan ser reconocidas por el sistema inmunitario. Algunas células tumorales suprimen activamente las células T citotóxicas, al expresar moléculas inhibitorias de punto de control inmunitario como el PDL1, el cual se une al receptor PD1 en las células T para inactivarlas. Adicionalmente se promueve la atracción de células T reguladoras y tipos específicos de células mieloides, que favorece el crecimiento del tumor. El microambiente tumoral es el escenario de dos respuestas inmunitarias opuestas. La inmunoterapia favorece la acción del sistema inmunológico, por medios de las siguientes estrategias:

- 1- Uno de los métodos se llama transferencia adaptativa de células T, que consiste en activar las células T de los pacientes con melanoma y examinar la capacidad de las células para combatir a las células tumorales e inyectar células NK mejores en el paciente.
- 2- Tratar a pacientes con IL- 2 e interferón gamma puede mejorar la actividad de las células inmunes antitumorales.
- 3- Otra alternativa es dirigir la terapia directamente a los puntos de control inmunitario, con un anticuerpo que se une a PD1, evitándose que se una a PDL1 e inactive a las células T citotóxicas.
- 4- Otro punto de control inmunitario es el CTLA-4. El bloqueo de CTL-4 ayudara a las células dendríticas a activar las células T antitumoral.

Sin embargo, no todos los pacientes mejoran con estas terapias. Se ha observado que combinaciones de la inmunoterapia con

quimioterapia o radioterapia pueden mejorar la respuesta de algunos pacientes. También se ha descrito que puede funcionar la combinación de dos bloqueadores de puntos de control inmunitario, como lo son de PD1 y CTLA-4. No debemos olvidar que la activación del sistema inmunológico puede ocasionar riesgos potenciales, ocasionado lesión en células normales y por ende efectos adversos. En cualquier caso, los ensayos clínicos han dado muchos resultados positivos.¹³

Señales de identidad de la respuesta al bloqueo de los puntos de control inmunitarios.

Una investigación exhaustiva ha identificado numerosos dominios centrados en el tumor, que incluyen características tanto estáticas (aberraciones genómicas existentes) como dinámicas (epigenómicas, metabólicas y microambientales), que regulan las respuestas inmunitarias antitumorales y tienen un impacto en la eficacia del bloqueo del punto de control inmunológico. Se están cuantificando gradualmente métricas relevantes de inmunocompetencia general y factores sistémicos que regulan el equilibrio entre estados inmutolentes e inflamatorios (p. Ej. Abundancia y composición celular innata y adaptativa, circulación / secuestro de células inmunes, niveles de citoquinas.¹⁴ (Ver figura 5)

¿Cuál es rol de la microbiota intestinal en la respuesta de los puntos de bloqueo inmunitario?

Existe una fuerte evidencia que el microbioma intestinal puede influenciar la respuesta en la terapia para el cáncer y particularmente en la inmunoterapia.

Ahora se reconoce que los factores ambientales que antes no estaban implicados en la modulación directa de la respuesta antitumoral influyen en la respuesta del punto de control inmunitario. La principal de estas fuentes de inmunomodulación es el microbioma intestinal. (Ver figura 5)

Existen datos publicados hace algunos años en donde se mostró que, en un grupo de pacientes con Leucemia mieloide aguda, a quienes se les trasplantó células madres, inicialmente se secuenció el perfil del microbioma intestinal, obteniendo muestras fecales, observándose en primer lugar diversidad del MI, y que los pacientes que tenían mayor diversidad, presentaban una mayor respuesta al tratamiento y por ende una supervivencia mayor a largo plazo y esto

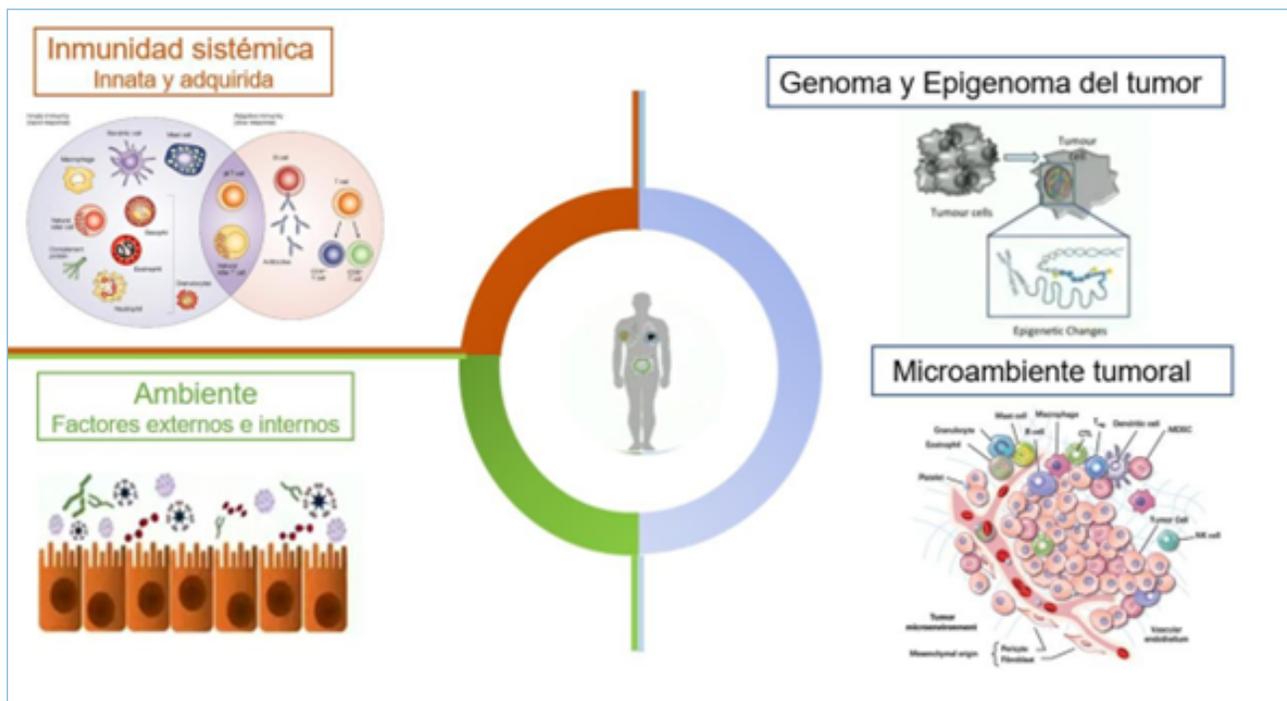


Figura 5. Señales de identidad de la respuesta al bloqueo de los puntos de control inmunitarios.

se correlacionó en estudios posteriores.¹⁵ El microbioma también pareció importar en estos estudios de modelos murinos, que dependiendo de las bacteria que se encuentren en el intestino, respondían a la terapia bloqueadora de los puntos de control inmunitario como CTLA-4 y PD-1 y que, además modificando el microbioma, lograban que estos ratones respondieran mejor al tratamiento.^{16,17}

Estudio de la MI oral y fecal en pacientes con Melanoma metastásico con terapia sistémica.

Gopalakrishnan V.¹⁸ y colaboradores, realizaron un estudio clínico con 233 pacientes, a quienes se les tomó muestra del microbioma oral y fecal, adicionalmente se les realizaron biopsias del tumor antes y después del inicio de la terapia, evidenciándose que los pacientes que respondieron a la terapia anti-PD-1, tenían mayor diversidad de bacterias en el MI, y mayor índice de supervivencia libre de progresión.

Adicionalmente pudieron identificar una firma dentro del MI que era altamente predictivo de la respuesta a la inmunoterapia

anti PD-1. Destacando que esta firma de microbioma se asocia con mejores respuestas inmunes en el microambiente tumoral.

El análisis de las respuestas inmunitarias sistémicas reveló que los pacientes con una gran abundancia de Clostridiales, Ruminococcaceae o Faecalibacterium en el intestino tenían frecuencias más altas de células T efectoras CD4 + y CD8 + en la circulación sistémica, con una respuesta de citocina anti-PD-1 conservada, mientras que los pacientes con una mayor abundancia de Bacteroidales en el microbioma intestinal tenían frecuencias más altas de células T reguladoras (Tregs) y células supresoras derivadas de mieloides (MDSCs) en la circulación sistémica, con una respuesta de citocinas alterada.

Estos datos se correlacionaron con estudios en modelos murinos libres de gérmenes siendo un grupo trasplantados con heces de respondedores a la terapia anti-PD-1 y otro grupo trasplantado con las heces de los no respondedores, demostrando un vínculo causal entre un microbioma intestinal "favorable" y la respuesta al bloqueo del punto de control inmunológico.

El trasplante de microbiota fecal y melanoma

En un ensayo clínico, realizado por Kluger¹⁹ y colaboradores en el 2020, que tenía como objetivo evaluar la inocuidad y la eficacia del TMF en combinación con un anti-PD1 (pembrolizumab) en pacientes con melanoma metastásico, todos previamente refractarios a este tratamiento, se cumplió con las siguientes consideraciones:

- Resistencia primaria/melanoma refractario, para ser incluido en el estudio.
- La administración de TMF de un donador(D1).
- Pembrolizumab 200 mg.
- Donante: Respondedores a PD-1 y actualmente sanos y libres de enfermedad.
- Receptores y donantes se sometieron a pruebas serológicas

Esta combinación, muy bien tolerada, produjo beneficios clínicos significativos en seis pacientes, con una regresión o una estabilización del tumor durante más de un año. La mediana de la supervivencia fue de 14 meses en este estudio.

En otro estudio realizado por Davar y col.²⁰ en 2021, destacó la importancia de la diversidad de la microbiota, donde se evidenció en quince pacientes que se realizó TMF, que la composición del microbiota intestinal de todos los pacientes estudiados, cambió después del trasplante, hubieran o no respondido a la inmunoterapia. En seis pacientes respondedores, la composición del microbiota intestinal se acercó a la de los donantes comparativamente con los pacientes no respondedores. Esta composición en estos pacientes respondedores consistía en una MI de alta biodiversidad, con firmas identificadas.

Sin embargo, en pacientes que tuvieron una infección asociada durante el estudio, que ameritaron la administración de antibióticos, no se observó respuesta al tratamiento posterior al TMF. Luego de terminar el tratamiento de antibióticos, se realizó un segundo trasplante, donde se obtuvo la respuesta esperada.

La mayoría de los taxones significativamente enriquecidos en los respondedores en particular, aumentó la abundancia de especies pertenecientes a Firmicutes (Lachnospiraceae y Ruminococcaceae) y Actinobacteria (Bifidobacteriaceae y Coriobacteriaceae) y disminuyó la de Bacteroidetes.

Otros de los hallazgos evidenciados en este trabajo fue observar que existen firmas en el MI como es el *streptococo spp*, que pueden estar relacionadas con los eventos adversos con el sistema inmunológico.

Otros Factores moduladores del microbioma

Hoy conocemos diversas estrategias para intervenir en el microbioma, ya hemos visto que el TMF, mejora la biodiversidad en el MI de pacientes con Melanoma refractario que no respondían a la inmunoterapia con anti-PD-1 y posterior al trasplante lograron eliminar la progresión del tumor con sobrevidas importante. Pero que otros factores pueden influir y por ende modificar para proporcionar un beneficio en estas terapias. (ver figura 6)

Antibióticos

Según un estudio realizado por Zitvogel y colaboradores²¹ en 2018, recibir antibióticos entre dos meses antes y un mes después de recibir la primera dosis de inmunoterapia, para tratamiento de infecciones asociadas, disminuye la supervivencia posterior a la inmunoterapia.

Medicamentos no antibióticos afectan la MI

Algunos fármacos no antibióticos de uso común se han asociado recientemente con cambios en la composición del microbioma intestinal, pero se desconoce el alcance de este fenómeno. Examinaron más de 1000 fármacos comercializados frente a 40 cepas bacterianas intestinales representativas y descubrieron que el 24% de los fármacos con dianas humanas, incluidos los miembros de todas las clases terapéuticas, inhibían el crecimiento de al menos una cepa. Entre estos medicamentos tenemos las estatinas, los inhibidores de la bomba de protones, antineoplásicos, etc.²²

El MI y la respuesta del estilo de vida del huésped

En 2019, Spencer *et al.*²³ publicó una encuesta de pacientes que consumían una dieta alta en fibras, quienes tenían una mayor diversidad de la MI, observándose una mayor respuesta a la inmunoterapia, no siendo así para pacientes con alta ingesta de azúcares añadidos, y elementos cárnicos en donde la diversidad del

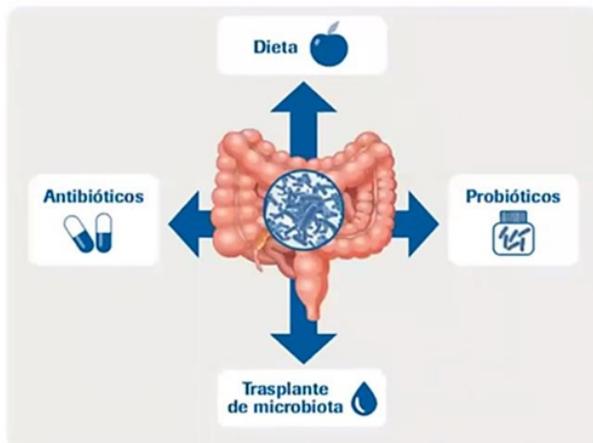


Figura 6. Factores moduladores del microbioma

microbioma fue pobre. Además, se describió que los pacientes con melanoma refractario que toman probióticos, se relacionaron con baja diversidad en el microbioma y poca respuesta a la inmunoterapia, lo que sugiere que los probióticos pudieran tener efectos negativos en estos pacientes.

DESAFIOS Y OPORTUNIDADES

A pesar del potencial del microbioma intestinal en la inmunoterapia, quedan algunos desafíos, incluida la selección de un donante de TMF óptimo.

Uno de los grandes desafíos es que al detectar ADN bacteriano en el caso del melanoma en un 14,3% se confirma la presencia de componentes bacterianos en las células tumorales y en las células inmunitarias, sugiriendo que hay una conexión entre las funciones de las bacterias presentes en el tumor y el microambiente tumoral, lo que indica que pueden influir o reflejar el estado inmunológico del microambiente del tumor.²⁴

Medicina de precisión y microbiota

Uno de los grandes problemas es que la composición de la microbiota cambia no solo entre individuos distintos, sino incluso a lo largo del tiempo en un mismo individuo. Esta fluidez en la relación hospedador-microbio tiene una consecuencia importante en la medicina de precisión.⁸

En busca de un microbioma saludable muchos científicos están trabajando para catalogar la diversidad de las comunidades comensales. La tecnología de secuenciación de ADN ha identificado estas bacterias, permitiendo a los investigadores crear 'guías de campo' para las especies en el intestino humano. Actualmente, estas guías de campo tienen un uso limitado para distinguir un microbioma saludable de uno no saludable. Parte del problema son las grandes diferencias potenciales entre los microbiomas de personas aparentemente sanas. Estas diferencias surgen a través de una combinación compleja de factores ambientales, genéticos y de estilo de vida. Esto significa que las diferencias relativamente sutiles pueden tener un papel desproporcionado a la hora de determinar si un individuo está relativamente sano o tiene un mayor riesgo de desarrollar trastornos como la diabetes. Comprender las implicaciones clínicas de esas diferencias también es un desafío, dadas las extensas interacciones entre estos microbios y con su anfitrión, así como las condiciones en las que vive ese individuo.²⁴

Estrategias para intervenir en el microbioma

Una oportunidad que pudiera beneficiar a la medicina sería mediante la modificación del microbioma para mejorar la efectividad de los medicamentos o disminuir sus efectos secundarios. Esto podría significar complementar un medicamento con otro compuesto que influya en su mecanismo de interacción. También podría significar tratar de cambiar la composición de la comunidad bacteriana, ya sea mediante el uso estratégico de antibióticos, cambios en la dieta para promover o desalentar microbios particulares, o incluso trasplantes fecales para reemplazar las bacterias intestinales desfavorables por las beneficiosas.²⁵

HORIZONTES DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

Una cápsula de alta tecnología para tomar muestras de la microbiota intestinal

Las tecnologías capaces de muestrear de forma no invasiva diferentes ubicaciones en el intestino, permiten nuevos conocimientos sobre el papel de la microbiota específica de órganos en la salud humana. Se trata de una píldora de microingeniería impresa en 3D, ingerible, biocompatible, sin batería, con un muestreador osmótico integrado y canales de micro fluidos para el

muestreo in vivo de la luz intestinal y el microbioma del colon. Los resultados muestran que las poblaciones bacterianas recuperadas de la píldora se parecen mucho a la demografía de la población bacteriana del microambiente al que está expuesta la píldora. El muestreador de píldoras osmóticas consta de tres partes principales: un cabezal de muestreo superior, una membrana semipermeable en el medio y una cámara de sal inferior.²⁶ (ver figura 7)

Método de edición del microbioma intestinal

Se ha descrito un nuevo método de edición del microbioma intestinal, que permite la modificación dirigida mediante el uso de anticuerpos producidos contra proteínas bacterianas asociadas a la superficie del microorganismo de interés. Al conjugar este anticuerpo con sondas fluorescentes y partículas magnéticas, se puede identificar específicamente esta bacteria tanto en microbiotas intestinales sintéticas como reales mediante un enfoque de citometría de flujo. Demostraron la aplicabilidad de este anticuerpo para agotar los microbiotas intestinales humanas, a conveniencia.²⁷

Intervención en el eje alimento-intestino

El perfil de la MI podría combinarse con otros parámetros como la carga mutacional del cáncer y la infiltración de células T. Además,

podría usarse para indicar intervenciones adicionales a través de la microbiota para mejorar la eficacia de la inmunoterapia, o disminuir la toxicidad relacionada con la terapia. Adicionalmente para controlar la expansión de las bacterias beneficiosas o, perjudiciales. Las estrategias terapéuticas complementarias, como los regímenes preparativos como suplementos dietéticos antes de la modulación de la microbiota intestinal, podrían considerarse como una forma eficaz de Inmunoterapia del cáncer primario.²⁸

CONCLUSIÓN

El tratamiento anti-PD1 es uno de los grandes avances terapéuticos de la última década. Proporciona beneficios clínicos duraderos a los pacientes con melanoma avanzado.

La eficacia de este tratamiento muestra una correlación con la composición del microbioma intestinal. Esta relación pone en evidencia la alteración del microbioma intestinal individual de los pacientes (disbiosis).

Las diferentes firmas bacterianas permiten al sistema inmunológico reconocer las células tumorales, mientras que otras parecen interferir con la función celular inmunitaria.

Desde el punto de vista clínico, la modulación del microbioma podría permitir que los pacientes que no responden al bloqueo de los ICI se transformen en pacientes que responden al tratamiento.

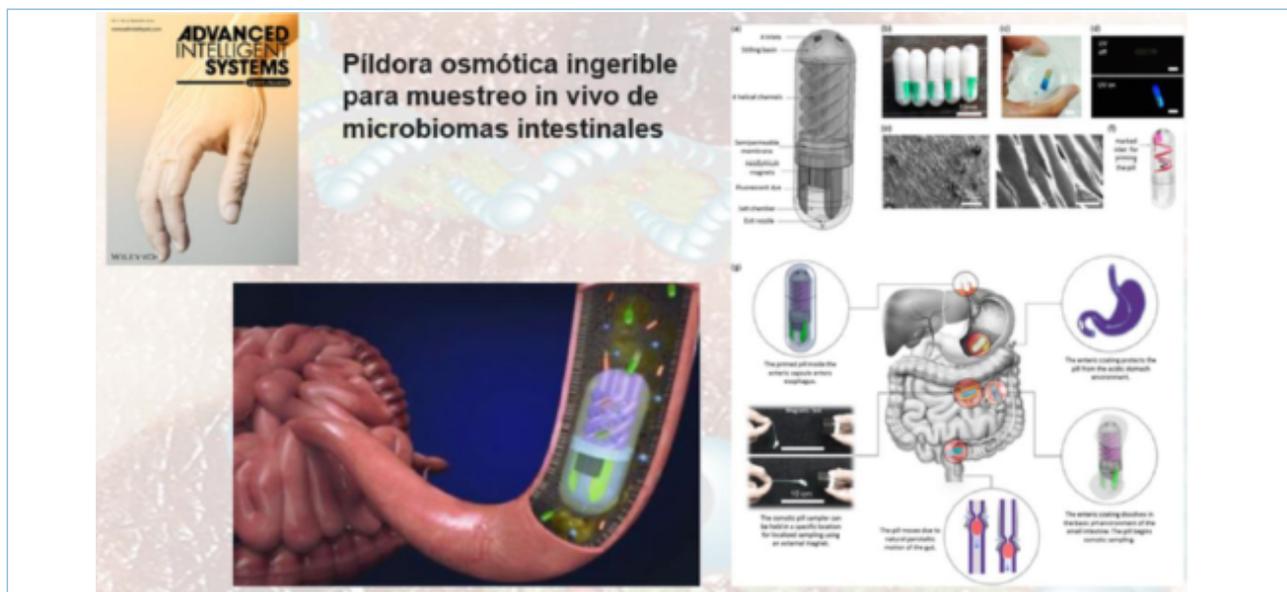


Figura 7. Cápsula de alta tecnología para tomar muestras de la microbiota intestinal.

La modulación del microbioma se favorece con una dieta alta en fibra en pacientes tratados con inmunoterapia.

Algunos estudios plantean que los probióticos no han mostrado ayuda y podrían tener efectos deletéreos en pacientes con tratamiento anti-PD-1.

Los antibióticos y medicamentos como inhibidores de la bomba de protones en el contexto de la inmunoterapia deben evitarse. Se plantea que el TMF de donantes respondedores a la inmunoterapia ant-PD1 en el melanoma refractario pudiera ser efectivo.

Hubo un aumento de firmicutes y actinobacteria asociadas con la activación de células T CD8 + y niveles bajos de IL-8 circulante e intertumoral con una fuerte respuesta a la terapia anti PD-1.

Los investigadores están buscando indicadores de respuesta y especies bacterianas específicas involucradas en una respuesta favorable para la administración de la MI en forma de píldora. ●

Referencias

- Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, *et al.* Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol* [Internet]. 2018; 52(4):1071-1080. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4287>
- Davey MG, Miller N, McInerney NM. A Review of Epidemiology and Cancer Biology of Malignant Melanoma. *Cureus* [Internet]. 2021[cited 2021 Oct 12];13(5): e15087. <https://doi.org/10.7759/cureus.15087>
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, *et al.* Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017[cited 2021 Oct 12];67(6):472-492. <https://doi.org/10.3322/caac.21409>
- Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, *et al.* Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science* [Internet]. 2021;371(6529):602-609. <https://doi.org/10.1126/science.abb5920>
- Álvarez J, Fernández JM, *et al.* Gut microbes and health. *J Gastrohep* [Internet]. 2021;44(7): 519-535. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
- A. Suárez Moya. Microbioma y secuenciación masiva *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 201; 30(5): 305-311. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-167146>
- Russo E, *et al.* Exploring the food-gut axis in immunotherapy response of cancer patients. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2020; 26(33): 4919-4932. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i33.4919>
- Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, *et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* [Internet]. 2012 ; 486: 222-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature11053>
- Noor F, Kaysen A, Wilmes P, Schneider JG. The Gut Microbiota and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Challenges and Potentials. *J Innate Immun* [Internet]. 2019;11(5):405-415. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000492943>
- Bhatt AP, Redinbo MR, Bultman SJ. The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017;67(4):326-344. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21398>
- Dzutsev, A., Goldszmid, R. S., Viaud, S., Zitvogel, L., & Trinchieri, G. The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy. *Eur J Immunol* [Internet]. 2015; 45 (1): 17-31. <https://doi.org/10.1002/eji.201444972>
- Xavier JB, Young VB, Skufca J, *et al.* The Cancer Microbiome: Distinguishing Direct and Indirect Effects Requires a Systemic View. *Trends Cancer* [Internet]. 2020; 6(3):192-204. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.01.004>
- Nature video Tumour immunology and immunotherapy [video en internet]. Youtube. 17 de septiembre de 2015. https://youtu.be/K09xzIQ8zsg?list=PLYZ3asynAvEse_jpPy7Rxis24Iu_PgOdl
- Cogdill AP, Andrews MC, Wargo JA. Hallmarks of response to immune checkpoint blockade. *Br J Cancer* [Internet]. 2017 ; 117(1):1-7. : <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.136>
- Taur Y, Jenq, RR, Perales, MA, Littmann, ER. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* [Internet] 2014; 124(7):1174-1182. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-554725>
- Sivan A, Corrales L, Hubert N, *et al.* Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* [Internet] 2015; 350(6264):1084-1089. <https://doi.org/10.1126/science.aac4255>
- Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, *et al.* Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* [Internet] 2015 ;350(6264):1079-1084. <https://doi.org/10.1126/science.aad1329>
- Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, *et al.* Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* [Internet] 2018; 359(6371):97-103. <https://doi.org/10.1126/science.aan4236>
- Kluger HM, Tawbi HA, Ascierto ML, *et al.* Defining tumor resistance to PD-1 pathway blockade: recommendations from the first meeting of the SITC Immunotherapy Resistance Taskforce. *J Immunother Cancer* [Internet] 2020; 8(1): e000398. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000398>
- Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, *et al.* Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science* [Internet] 2021; 371(6529):595-602. <https://doi.org/10.1126/science.abf3363>
- Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, *et al.* Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* [Internet] 201 ;359(6371):91-97.
- Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, *et al.* Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature* [Internet] 2018; 555(7698):623-628. <https://doi.org/10.1038/nature25979>
- Spencer C, *et al.* The gut microbiome (GM) and immunotherapy response are influenced by host lifestyle factors [abstract]. In: Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019; 2019 Mar 29-Apr 3; Atlanta, GA. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2019;79(13 Suppl): Abstract nr 2838.

- 24 Nejman *et al.* The human tumor microbiome is composed of tumor typespecific intracellular bacteria Science [Internet] 202 ; 368(6494): 973–980. <https://doi.org/10.1126/science.aay9189>.
- 25 Savage N. The complex relationship between drugs and the microbiome. Nature. [Internet] 2020; 577(7792): S10-S11. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00196-0>
- 26 Nejad HR, *et al.* Ingestible osmotic pill for in-vivo sampling of gut microbiome. Advanced Intelligent Systems. [Internet] 201 ;1 (5):1-11. <https://doi.org/10.1002/aisy.201900053>
- 27 Marcos R, Ruiz L, Blanco A. *et al.* Precision modification of the human gut microbiota targeting surface-associated proteins. Sci Rep [Internet] 2021;11(1270):1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80187-3>
- 28 Russo E, Nannini G, Dinu M, Pagliai G, Sofi F, Amedei A. Exploring the food-gut axis in immunotherapy response of cancer patients. World J Gastroenterol [Internet] 2020; 26(33):4919-4932. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i33.4919>
-

Trabajo inscrito en la categoría de trabajos orales del SEMINARIO SELECTO “DR. JUAN DI PRISCO”

CONVERSACIONES DE HERPES VIRUS EN TIEMPOS DE PANDEMIA POR SARS-COV 2.

Ismar Marte Colina¹, Sandra Vivas Toro².

1. Residente del Postgrado de Dermatología Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” - Universidad de Carabobo Facultad de Ciencias de la Salud
2. Médico Internista. Dermatóloga. Jefe de Servicio y Director de Postgrado de Dermatología Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” - Universidad de Carabobo Facultad de Ciencias de la Salud

Resumen:

En la ciudad China de Wuhan a finales del año 2019, se dio inicio a una infección por un virus desconocido, que con posteriores estudios fue denominado SARS-CoV- 2, ocasionando una pandemia que ha generado la mayor crisis a nivel mundial en los últimos años, ocasionando un gran número de muertes, con múltiples manifestaciones sistémicas pero que además ha tenido cuadros clínicos a nivel cutáneo, recientemente se han reportado casos de personas que presentan infecciones por la COVID -19 y posteriormente tiene manifestaciones cutáneas por herpes virus como coinfección, siendo más frecuentemente reportados, los herpes simple tipo 1 - 2, varicela zoster, herpes zoster y herpes virus 6 - 7, generando aún más complicaciones en los pacientes, aunque la patogenia de esta asociación no está del todo clara , se cree que es secundaria al estado de inmunosupresión inducido por el SARS_CoV- 2, siendo importante que el personal de salud este informado sobre esta entidad que aumenta la mortalidad.

Palabras clave: herpes virus, pandemia, infección, SARS-CoV 2.

CONVERSATIONS ABOUT HERPES VIRUS IN TIMES OF PANDEMIC BY SARS-COV-2.

Summary

In the Chinese city of Wuhan at the end of 2019, an infection by an unknown virus began, which with subsequent studies was called SARS-CoV-2, causing a pandemic that has generated the largest crisis worldwide in recent years, causing a large number of deaths, with