

MICROBIOTA I CÀNCER

ZEMMOURI AMARKI, KARIMA¹; BALDOMA LLAVINES, LAURA

Departament de Bioquímica i Fisiologia
Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació
Av. Joan XIII, s/n, 08028 Barcelona

Abstract

Human microbiota is composed of approximately 3×10^{13} commensal bacteria and other microorganisms that live on the epithelial barriers of the host, and influence many physiological functions including the maintenance of local intestinal homeostasis and systemic regulation of host metabolism, hematopoiesis, inflammation, immunity, and other functions. Recently, it has been reported that microbiota imbalance (dysbiosis) may play a critical role in the development of multiple diseases, including metabolic, cardiovascular, and neurological alterations. In this context, scientific advances have significantly contributed to our understanding of the complex connection between microbiota and cancer. We are continuously exposed to microbial cells, both resident and transient, as well as their metabolites, including toxic compounds. The main purpose in this work is to review and summarize the current knowledge of the pro- and anti-carcinogenic role of microbiota, and its influence in the efficacy and toxicity of chemotherapy, immunotherapy, and radiotherapy. Indeed, current evidence suggests that microbiota could provide new insights into the basic mechanisms of carcinogenesis. A better understanding of the role of microbiota in cancer may lead to the development of individualized interventions through the modulation of microbiota, to increase the efficacy of antitumoral treatment, or to prevent or ameliorate adverse effects.

Keywords: microbiota, cancer, dysbiosis, chemotherapy, immunotherapy

Resumen

La microbiota humana está formada por aproximadamente 3×10^{13} bacterias comensales y otros microorganismos que viven en las barreras epiteliales del huésped. La microbiota interviene en muchas funciones fisiológicas, que van desde el mantenimiento de la homeostasis local hasta la regulación del metabolismo, la hematopoyesis, la inflamación, la inmunidad y otras funciones sistémicas. Se ha observado que la alteración de la microbiota (disbiosis) puede desempeñar un papel crítico en el desarrollo de múltiples enfermedades, incluidas alteraciones metabólicas, cardiovasculares y neurológicas. En este sentido, los avances científicos han mejorado la comprensión de la compleja relación entre la microbiota y el cáncer. Nos encontramos continuamente expuestos a células bacterianas y otros microorganismos, tanto residentes como transitorios, así como a sus metabolitos, incluidos los compuestos tóxicos. El objetivo principal de este trabajo es revisar y resumir el conocimiento actual sobre el papel pro- o anticarcinogénico de la microbiota, y su influencia en la eficacia y la toxicidad de la quimioterapia, inmunoterapia y radioterapia. De hecho, la evidencia actual sugiere que la microbiota continuará proporcionando nuevos conocimientos sobre los mecanismos básicos de la carcinogénesis. Una mejor comprensión del papel de la microbiota en el cáncer puede conducir al desarrollo de intervenciones individualizadas a través de la modulación de la microbiota, con el fin de aumentar la eficacia del tratamiento antitumoral, o para prevenir o mejorar sus efectos adversos.

Palabras clave: microbiota, cáncer, disbiosis, quimioterapia, inmunoterapia.

Resum

La microbiota humana està formada per aproximadament 3×10^{13} bacteris comensals i altres microorganismes que viuen a les barreres epitelials de l'hoste. La microbiota intervé en moltes funcions fisiològiques, que van des del manteniment de l'homeòstasi local fins a la regulació del metabolisme, l'hematopoesi, la inflamació, la immunitat i altres funcions sistèmiques. S'ha observat que l'alteració de la microbiota (disbiosi) pot tenir un paper crític en el

¹ Graduada en Farmàcia per la Universitat de Barcelona.

desenvolupament de moltes malalties, incloent-hi alteracions metabòliques, cardiovasculars i neurològiques. En aquest sentit, els avenços científics han millorat la comprensió de la complexa relació existent entre la microbiota i el càncer. Ens trobem contínuament exposats a cèl·lules bacterianes i altres microorganismes, tant residents com transitoris, així com als seus metabòlits, incloent-hi els compostos tòxics. L'objectiu principal d'aquest treball és revisar i resumir el coneixement actual sobre el paper procarcinogen o anticarcinogen de la microbiota, i la seva influència en l'eficàcia i la toxicitat de la quimioteràpia, la immunoteràpia i la radioteràpia. De fet, l'evidència actual suggereix que la microbiota continuarà proporcionant nous coneixements sobre els mecanismes bàsics de la carcinogènesi. Una comprensió millor del paper de la microbiota en el càncer pot conduir al desenvolupament d'intervencions individualitzades a través de la modulació de la microbiota, per tal d'augmentar l'eficàcia del tractament antitumoral, o per prevenir o millorar els seus efectes adversos.

Paraules clau: microbiota, càncer, disbiosi, quimioteràpia, immunoteràpia.

1. Introducció

La microbiota humana es defineix com el conjunt de microorganismes (bacteris, protozous, fongs i virus) que habiten en la superfície de les barreres epitelials de l'organisme.

El tracte intestinal dels mamífers és un dels ecosistemes habitats més densament per microorganismes. La microbiota intestinal està constituïda, aproximadament, per 3×10^{13} cèl·lules bacterianes, que mantenen una relació de comensalisme o mutualisme amb l'hoste (Roy, 2017). El conjunt del genoma de la microbiota es coneix com a microbioma i conté, aproximadament, cent vegades més gens que el genoma humà (Bhatt, 2017).

La composició de la microbiota d'un nou-nat és determinada per una sèrie de factors no modificables (genètica, colonització en el moment del naixement, tipus de naixement) i per factors que poden anar variant al llarg del temps (dieta, incidència de malalties i exposició a antibiòtics, entre d'altres). En funció d'aquests factors, la microbiota intestinal va evolucionant i madurant durant els primers anys de vida fins a adquirir una composició que es mantindrà relativament estable durant la vida adulta, tot i que també es pot veure alterada pels factors variables esmentats anteriorment (Roy, 2017).

La microbiota intestinal és considerada un òrgan que contribueix a diverses funcions i processos essencials per a l'hoste. La informació codificada en el microbioma complementa la del genoma humà, atès que aporta senyals tròfics, metabòlics i protectors, fonamentals per a la salut humana. Com a resultat, la microbiota influeix en diferents funcions fisiopatològiques de l'hoste. En el tracte intestinal s'estableixen interaccions dinàmiques i recíproques entre la microbiota, l'epiteli i el sistema immunitari, les quals són necessàries per a la regulació de diferents processos que es duen a terme localment: homeòstasi de la immunitat de la mucosa, prevenció de la infecció per patògens i control del sobrecreixement de certs microorganismes, així com funcions metabòliques relacionades amb l'assimilació de la fibra dietètica, la fermentació de carbohidrats i la síntesi de vitamines (Roy, 2017).

No obstant això, la microbiota també modula diferents funcions sistèmiques de l'hoste relacionades amb el metabolisme, l'hematopoesi, la inflamació i la immunitat. La informació derivada d'un gran nombre d'estudis metagenòmics sobre la microbiota intestinal evidencia l'existència de perfils microbians alterats (disbiosis) en patologies de tipus metabòlic, com l'obesitat i la diabetis (Allin, 2015; Gérard, 2016; Hartstra, 2015), i en alteracions neurològiques, com la malaltia d'Alzheimer o l'autisme (Li, 2017; Mangiola, 2016; Pistollato, 2016). Per aquest motiu, no és estrany que la microbiota estigui també relacionada amb la iniciació i/o progressió de diversos tipus de càncer.

2. Objectius

Fins fa uns anys, l'estudi de la microbiota humana, i, més concretament, de la microbiota intestinal, no anava més enllà de la seva coneguda funció en els processos digestius.

No obstant això, en els últims anys hi ha hagut un interès creixent en la investigació de la microbiota i la seva associació amb diferents malalties, no relacionades necessàriament amb l'aparell digestiu, que inclouen, entre d'altres, patologies de tipus cardiovascular, neurològic, metabòlic i al·lèrgies. En conjunt, aquests estudis demostren la importància de la microbiota intestinal en la salut humana.

Aquest treball se centra en la relació entre la microbiota i el càncer. Aquesta és una àrea d'estudi que també ha generat un interès creixent entre la societat científica. Una vista ràpida a PUBMED confirma aquesta tendència: l'any 2004 la cerca dels termes «microbiota cancer review» retornava 3 articles, 77 el 2013 i 234 l'any 2018.

En aquest context, l'objectiu d'aquest treball és fer una recerca sobre els coneixements actuals de la relació entre la microbiota i el càncer, per tal d'establir:

1. La importància de la microbiota en la salut humana.
2. Les associacions entre la microbiota i el càncer.
3. Els efectes de la microbiota en la resposta a les teràpies anticanceroses.
4. Noves aproximacions basades en la microbiota per al tractament del càncer.

3. Mètodes

Es tracta d'un treball eminentment bibliogràfic. Es va realitzar una cerca a finals de desembre del 2018, utilitzant la base de dades PUBMED i buscant els articles que incloguessin els termes «microbiota» i «càncer» en el títol. Per això, es va utilitzar la cerca avançada següent: "(microbiota[Title]) AND (cancer[Title])".

La cerca va retornar 319 referències, de manera que es van fer servir filtres per tal d'acotar una mica més els resultats. Com a tipus d'article es va escollir «review» i en la casella «Text availability» es va seleccionar «full text». Es van escollir també els articles relacionats amb humans i que s'haguessin publicat en els darrers cinc anys.

Un cop aplicats tots aquests filtres, les referències es van reduir a 49. En funció del títol es van seleccionar 40 articles; es van descartar els que estiguessin centrats en algun tipus de càncer específic i es van prioritzar els que eren més generals. Però com que la informació es repetia en molts d'ells, finalment s'han utilitzat 24 referències per desenvolupar aquest treball.

Finalment, per tal de completar aquesta informació bibliogràfica i poder veure l'evolució de la importància de la microbiota en l'estudi del càncer, es va fer una cerca a PUBMED sobre el nombre d'articles publicats sobre aquest tema en els darrers anys.

4. Resultats

4.1. Associacions entre la microbiota i el càncer

La relació entre els microorganismes i el càncer és complexa i difícil d'establir, especialment per als tumors d'òrgans que, en condicions fisiològiques, ja es troben colonitzats per la microbiota: pell, aparell respiratori, tracte urinari i aparell digestiu. Això complica l'establiment d'una relació de causalitat entre la microbiota i el càncer. A més, es tracta de malalties que es desenvolupen al llarg de molts anys i és molt possible que diferents microorganismes participin en els diferents estadis del procés neoplàsic (Garrett, 2015). No obstant això, s'han estudiat alguns mecanismes que relacionen la microbiota i els processos carcinogènics, que es desenvolupen tot seguit.

4.1.1. Producció de toxines

Es coneixen microorganismes que són capaços de lesionar el DNA mitjançant toxines que els permeten protegir-se i sobreviure en el món microbià. Desafortunadament, aquests mecanismes defensors per al bacteri productor poden produir mutacions en les cèl·lules de l'hoste i contribuir a la carcinogènesi (figura 1). Per exemple, alguns estudis han mostrat en ratolins la capacitat de la colibactina, produïda per certes soques d'*Escherichia coli*, d'alterar l'estructura del DNA a través de ruptures de la doble cadena i de potenciar la generació de tumors intestinals. Una altra toxina bacteriana estudiada és la Bft (*Bacteroides fragilis* toxin), que lesiona el DNA perquè fa augmentar els nivells d'espècies reactives de l'oxigen (ROS) (Roy, 2017).

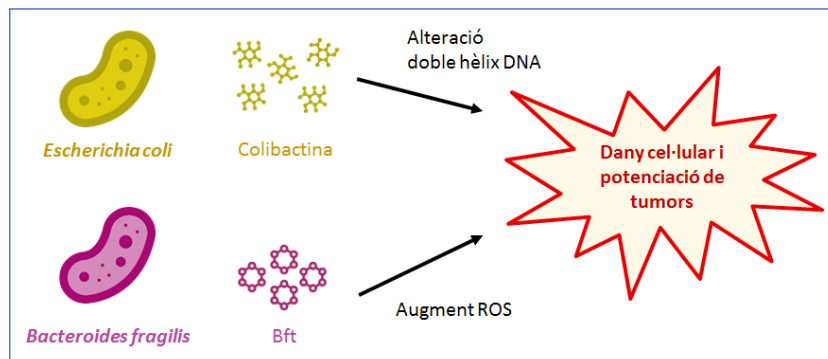


Figura 1. Esquema de la potenciació de tumors per part de la microbiota mitjançant la producció de toxines.

4.1.2. Alteració de la via de senyalització Wnt/ β -catenina

Algunes proteïnes bacterianes afecten diferents rutes de senyalització de l'hoste implicades en la carcinogènesi. Una de les vies de senyalització que poden afectar és la Wnt/ β -catenina, que regula el creixement cel·lular i l'alteració de la qual s'ha relacionat amb diversos processos tumorals (Zhan, 2017). Es tracta d'una cascada de senyalització que finalitza amb l'activació de la β -catenina, i aquesta actua com a factor de transcripció de gens que codifiquen proteïnes involucrades en la proliferació cel·lular, la diferenciació i el manteniment de cèl·lules mare (Mantilla, 2015). Tot i que no es coneixen els mecanismes detallats, s'ha observat que hi ha components bacterians que poden activar la β -catenina i promoure així el desenvolupament de tumors, i que es mostren en la figura 2: la proteïna CagA, produïda per algunes soques d'*Helicobacter pylori*; el component d'adhesió FadA, produït per *Fusobacterium nucleatum*; la toxina Bft, esmentada anteriorment, i la proteïna AvrA, secretada per *Salmonella typhi* (Garrett, 2015).

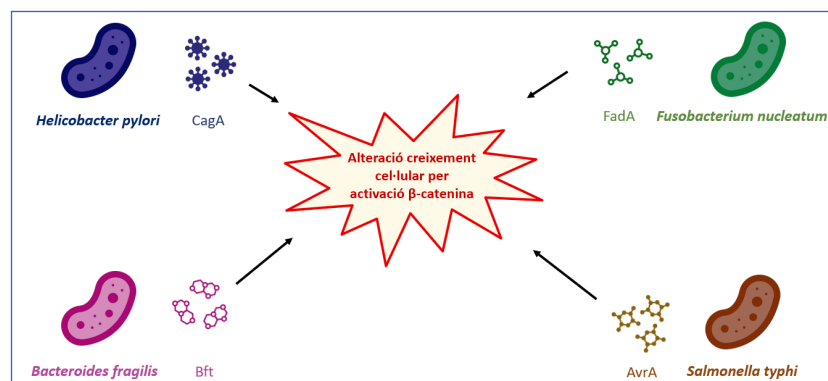


Figura 2. Esquema de la potenciació de tumors per part de la microbiota mitjançant l'alteració de vies de senyalització cel·lular.

4.1.3. Metabòlits bacterians

D'altra banda, alguns metabòlits microbians poden afectar la funcionalitat de les cèl·lules del sistema immunitari, les barreres epitelials, així com alterar la regulació de la proliferació i la mort cel·lulars (figura 3). Com que aquests metabòlits es produeixen a l'intestí, normalment estan relacionats amb el càncer colorectal (CCR).

Un exemple és la fermentació de la fibra dietètica per part de la microbiota intestinal, que té un efecte protector, ja que genera àcids grassos de cadena curta (AGCC) que actuen sobre diferents receptors i produeixen un efecte antiinflamatori i antiproliferatiu. S'ha observat que l'exposició als AGCC augmenta l'apoptosi en adenocarcinomes de còlon (Garrett, 2015).

No obstant això, hi ha productes resultants del metabolisme per part de la microbiota intestinal que són potencialment carcinogènics. Per exemple, la fermentació d'aminoàcids aromàtics provinents d'una ingesta elevada de proteïnes produeix com a resultat N-nitrosamines, que poden alquilar el DNA i produir mutacions que donen lloc a la carcinogènesi. La fermentació de proteïnes per part de la microbiota intestinal també produeix amoni, una substància potencialment carcinogènica fins i tot a baixes concentracions.

Un altre metabòlit genotòxic és l'àcid sulfhídric que es genera en el metabolisme bacterià d'aminoàcids sulfurats i de la taurina. La genotoxicitat de l'àcid sulfhídric ve donada per la seva acció inflamatòria, la toxicitat sobre els colonòcits, la inhibició de la síntesi de mucosa i la generació de ROS (García-Castillo, 2016).

El metabolisme per part de la microbiota (especialment per a algunes soques de *Clostridium*) de les sals biliars que se secreten per emulsionar el colesterol i els greixos provinents de la dieta, genera sals biliars secundàries (DCA, àcid desoxicòlic, i LCA, àcid litocòlic), que també s'han relacionat amb la carcinogènesi del càncer de còlon en diferents models animals i estudis epidemiològics. En aquest cas, els mecanismes que s'han proposat són la interacció amb factors de creixement epidèrmic i la generació de ROS i espècies reactives del nitrogen (RNS) (García-Castillo, 2016; Sheflin, 2014).

Un altre exemple és el bacteri comensal *Enterococcus faecalis*, que secreta grans quantitats d'anió superòxid (O_2^-) a la llum intestinal. El peròxid d'hidrogen (H_2O_2) resultant de la ràpida degradació del O_2^- pot danyar el DNA de les cèl·lules eucariotes i generar mutacions (Bhatt, 2017).

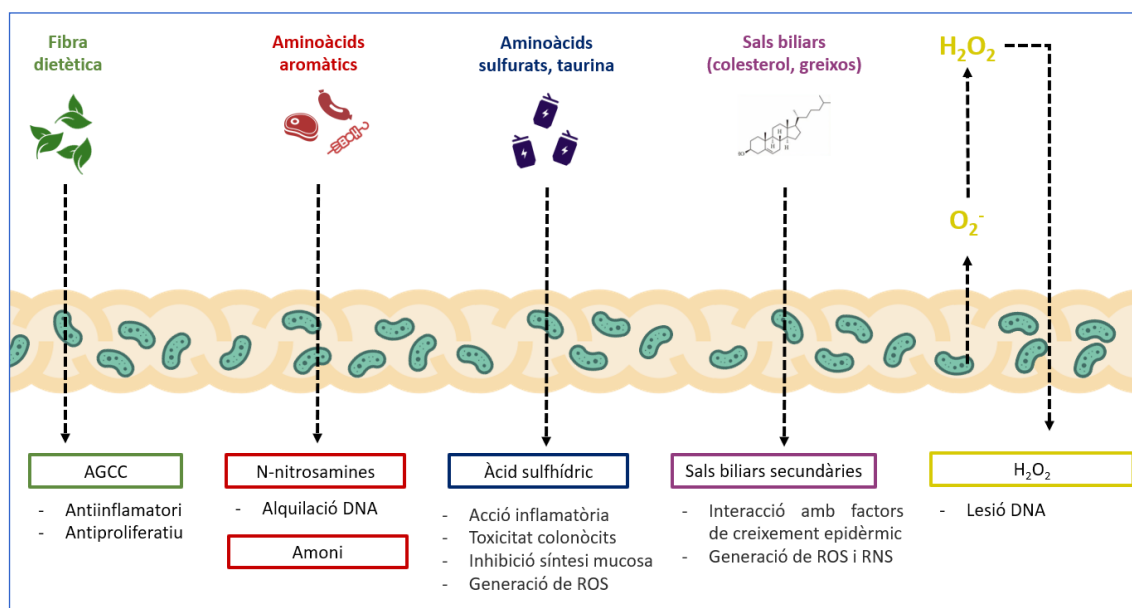


Figura 3. Esquema de la relació entre la carcinogènesi i els productes resultants del metabolisme per part de la microbiota intestinal.

L'azoximetà (AOM) és un procarcinogen que es fa servir en investigació per induir el càncer de còlon. L'AOM es metabolitza al fetge i esdevé metilazoximetanol (MAM), que és carcinogènic, i posteriorment es torna a metabolitzar per les UDP-glucuronosiltransferases hepàtiques i esdevé MAM-glucurònic (MAM-G), que és inactiu. Quan el MAM-G s'acumula a l'intestí, les β -glucuronidases de la microbiota intestinal el tornen a convertir en MAM, la qual cosa explica la capacitat de l'AOM d'induir càncer de còlon (figura 4). En canvi, el tractament amb prebiòtics (Vergara-Castañeda, 2010) que redueixen els bacteris que expressen β -glucuronidases, o inhibidors d'aquest enzim bacterià, eviten la carcinogènesi induïda per l'AOM (Dzutsev, 2017).

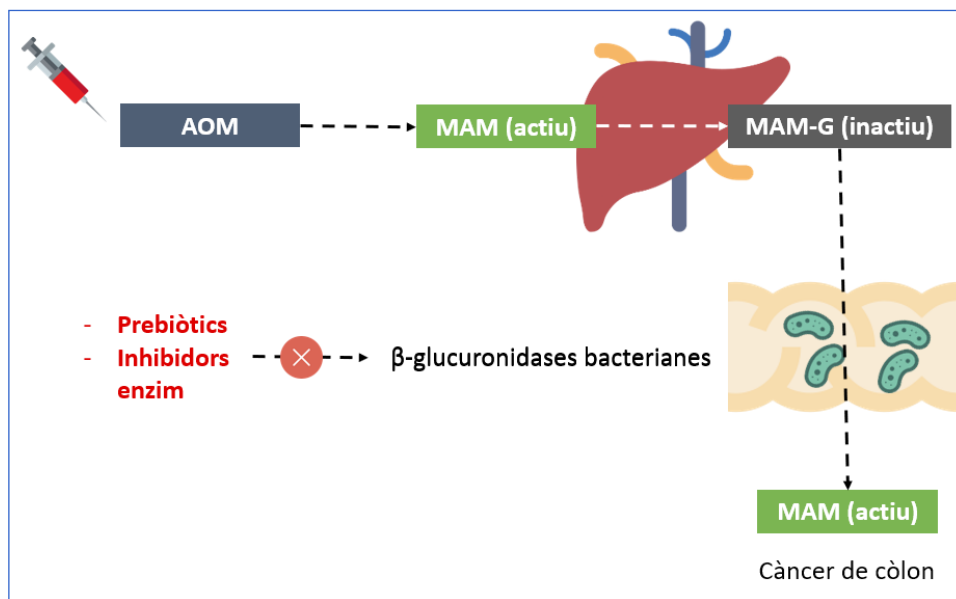


Figura 4. Inducció del càncer de còlon pel metabolisme microbià de l'AOM.

El metabolisme per part de la microbiota també pot regular processos tumorals d'òrgans o teixits distants. Un dels exemples més ben estudiats és el metabolisme dels estrògens, hormones relacionades amb alguns càncers de mama i d'endometri. Els estrògens són conjugats en el fetge amb l'àcid glucurònic, per tal de promoure la seva excreció. No obstant això, els bacteris intestinals que expressen β -glucuronidases hidrolitzen l'enllaç i separen els estrògens de l'àcid glucurònic, la qual cosa promou la reabsorció dels primers i l'augment dels seus nivells circulants. Per tant, la utilització d'antibiòtics i les situacions de disbiosi també poden alterar el metabolisme dels estrògens i afectar la progressió d'aquests tipus de tumors (Buchta Rosean, 2017; Dzutsev, 2017; Hartstra, 2017).

4.1.4. Hipòtesi de la higiene

Finalment, hi ha una teoria anomenada hipòtesi de la higiene, segons la qual una exposició reduïda a infeccions comporta un augment d'al·lèrgies i malalties d'origen autoimmunitari, com la diabetis *mellitus* tipus 1 i el lupus eritematós sistèmic. Estudis epidemiològics han mostrat que el nombre d'infeccions patides durant la infantesa es correlaciona de manera inversa amb la probabilitat de desenvolupar leucèmia limfoide crònica durant l'etapa adulta, i que un estatus socioeconòmic elevat (normalment amb millors condicions higièniques) es correlaciona amb una major incidència de limfoma de Hodgkin. Aquestes i altres observacions han portat a la hipòtesi de la higiene i el càncer, que postula que una baixa incidència de certes espècies microbianes (a causa de l'estil de vida actual i el

consum d'aliments processats i esterilitzats) comporta un augment de la incidència de determinats tipus de càncer (Zitvogel, 2016).

En relació amb aquesta teoria, s'ha observat que la disbiosi causada pels antibiòtics pot augmentar la freqüència d'alguns tipus de càncers. Estudis epidemiològics suggereixen que l'ús repetit de penicil·lines, cefalosporines o macròlids incrementa la freqüència del càncer de pulmó; els càncers de pròstata i de bufeta augmenten amb l'ús de penicil·lines; i l'exposició repetida a tetraciclins i sulfamides augmenta el risc de càncer de mama.

No obstant això, la hipòtesi de la higiene i el càncer s'ha d'interpretar amb precaució, ja que l'ús molt freqüent d'antibiòtics és segurament degut a alteracions en el sistema immunitari per fer front a les infeccions, i aquesta també pot ser la causa d'aquest augment de la incidència de càncers (Zitvogel, 2016)

4.2. Efecte de la microbiota en la teràpia antineoplàstica

4.2.1. Quimioteràpia

La microbiota intestinal pot afectar a diversos nivells la farmacocinètica, l'activitat antitumoral i la toxicitat dels fàrmacs emprats en quimioteràpia.

La quantitat de fàrmac que s'absorbeix i la biodisponibilitat d'aquest depenen de l'exposició a enzims, tant de l'hoste com de la microbiota intestinal. Per exemple, els enzims bacterians poden unir-se al fàrmac i disminuir la seva absorció. També se sap que molts fàrmacs són susceptibles de patir processos de biotransformació per part de la microbiota intestinal, que normalment impliquen reaccions de reducció i/o hidròlisi. De fet, en un experiment es van incubar trenta quimioteràpics amb soques no patògenes d'*Escherichia coli* i *Listeria welshimeri* i es va observar que deu dels fàrmacs (gemcitabina, cladribina i daunorubicina, entre d'altres) van disminuir el seu efecte antitumoral, mentre que sis (fludarabina fosfat, CB1954 i altres) van augmentar la seva eficàcia (Pope, 2017).

No obstant això, pel que fa a la biotransformació de fàrmacs antineoplàstics, només la reducció del misonidazol, la hidròlisi del metotrexat i la desconjugació de l'irinotecan (que s'explica a continuació) s'han associat clarament a l'acció de la microbiota intestinal.

L'irinotecan és un quimioteràpic intravenós utilitzat en el tractament del càncer colorectal. En el fetge i l'intestí prim es transforma en la seva forma activa SN-38. Posteriorment, per l'acció de les UDP-glucuronosiltransferases hepàtiques és convertit en la forma inactiva SN-38-G abans de ser secretat a l'intestí. Un cop a l'intestí, les β -glucuronidases de la microbiota intestinal el poden transformar de nou en la forma activa SN-38. Això produeix una significativa toxicitat intestinal i diarrea. El tractament amb antibiòtics que disminueixen el nombre de bacteris productors de β -glucuronidases o l'ús d'inhibidors específics de β -glucuronidases ha mostrat ser efectiu en experiments amb animals per tractar la inflamació intestinal induïda per l'irinotecan. A més, l'ús de probiòtics en assaigs clínics ha mostrat una lleugera disminució de la diarrea induïda per l'irinotecan. Com que els efectes intestinals de l'irinotecan poden ser molt greus i són un factor limitant a l'hora d'establir les dosis, hi ha un gran interès a desenvolupar inhibidors específics de β -glucuronidases bacterianes per reduir aquesta toxicitat. En la figura 5 s'il·lustra la influència de la microbiota en la toxicitat intestinal de l'irinotecan (Pope, 2017; Roy, 2017; Tsilimigras, 2017).

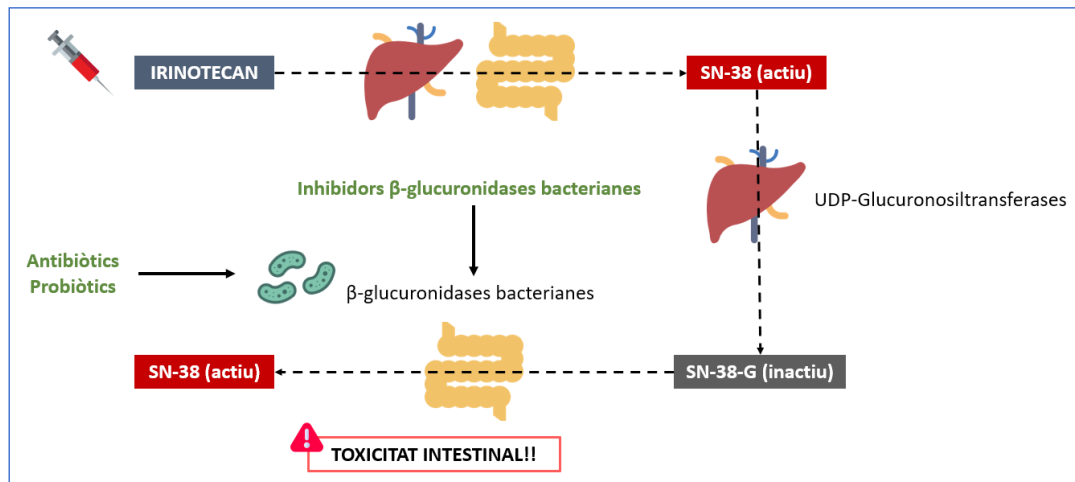


Figura 5. Toxicitat intestinal de l'irinotecan per l'acció de la microbiota.

A més dels efectes de fàrmacs en el metabolisme a nivell intestinal, la microbiota és capaç de modular el metabolisme d'òrgans més distants, com el fetge. Hi ha estudis que han observat que ratolins exempts de microbiota intestinal tenen incrementats algunes isoformes d'enzims hepàtics implicats en el metabolisme de xenobiòtics (Cyp2a, Cyp2b i Cyp3a), i disminuïts uns altres (Cyp4a). També s'ha observat que els ratolins exempts de microbiota intestinal sobreexpressen gens que codifiquen receptors sensibles a xenobiòtics i altres factors de transcripció que donen com a resultat un metabolisme més ràpid de xenobiòtics, la qual cosa dona suport a la teoria que la microbiota influeix en el metabolisme i la detoxificació de fàrmacs (Roy, 2017).

També se sap que la microbiota afecta l'eficàcia de la quimioteràpia. La inoculació intratumoral *in vivo* d'algunes soques d'*Escherichia coli* en models murins ha mostrat que inhibeix l'efecte de l'antineoplàstic gemcitabina, mentre que augmenta l'efecte del CB1954 (un profàrmac que es bio transforma en un potent agent alquilant). Aquests resultats suggereixen que la interacció entre la microbiota i els fàrmacs quimioteràpics és complexa i molt variable. No obstant això, els mecanismes detallats de la influència de la microbiota en l'efecte de la quimioteràpia només es coneixen per als derivats del platí i la ciclofosfamida, que s'expliquen a continuació (Roy, 2017).

Pel que fa als derivats del platí, com l'oxaliplatí o el cisplatí, en un principi es pensava que induïen la producció de ROS per part del mateix tumor, la qual cosa danyava el DNA i conduïa a l'apoptosi de les cèl·lules tumorals. No obstant això, sembla que la microbiota contribueix de manera important a aquesta producció de ROS, ja que s'ha observat que l'efecte antitumoral dels derivats del platí disminueix significativament en ratolins exempts de microbiota intestinal o tractats amb antibiòtics d'ampli espectre. En canvi, quan aquests ratolins són tractats amb probiòtics del grup *Lactobacillus acidophilus*, es restaura l'efecte antitumoral (Bashiardes, 2017; Dzutsev, 2015; Roy, 2017).

Finalment, el mecanisme pel qual la microbiota influeix en l'efecte antitumoral de la ciclofosfamida és diferent del dels derivats del platí, ja que consisteix en una modulació del sistema immunitari de l'hoste. En experiments amb ratolins s'ha vist que la ciclofosfamida induïx alteracions en la mucosa intestinal, atès que augmenta la seva permeabilitat i afavoreix la translocació de determinats bacteris grampositius de la microbiota, com *Enterococcus hirae*, als nòduls limfàtics mesentèrics. Aquesta translocació activa un grup específic de limfòcits T col·laboradors 17 patogènics (Th17), la qual cosa dona com a resultat una inducció de la resposta immunitària antitumoral. No obstant això, en ratolins exempts de microbiota intestinal o tractats amb antibiòtics contra bacteris grampositius, aquesta resposta per part de les pTh17 es veu reduïda. A més, l'espècie *Barnesiella intestinihominis* promou la infiltració d'interferó γ (INF- γ) en els tumors tractats amb ciclofosfamida, cosa que afavoreix l'apoptosi de les cèl·lules tumorals. Per aquest motiu, no és estrany que la presència d'*Enterococcus hirae* i *Barnesiella intestinihominis* s'hagi correlacionat amb un pronòstic més favorable dels pacients tractats amb ciclofosfamida (Bashiardes, 2017; Roy, 2017; Tsilimigras, 2017).

Cada cop hi ha més estudis que mostren la dieta com un factor modulador important de la relació entre la microbiota i la teràpia antineoplàstica. S'ha observat que ratolins alimentats amb una dieta rica en proteïnes, L-leucina, oli de peix i oligosacàrids específics, tenen una menor incidència de translocacions de *Pseudomonas aeruginosa* durant la immunosupressió induïda per la ciclofosfamida. També s'ha vist que animals tractats amb irinotecan després d'un dejú de tres dies van patir menys efectes adversos, mentre que l'eficàcia es va mantenir. Estudis *in vitro* també han mostrat un augment de l'eficàcia del 5-fluorouracil en línies cel·lulars de càncer colorectal en presència de compostos derivats del ginseng que són metabolitzats per la microbiota intestinal.

Finalment, l'àcid el·làgic (que es troba en aliments com les nous i el raïm) és metabolitzat per la microbiota intestinal i esdevé urolitina A, que ha mostrat efectes antiproliferatius en el càncer colorectal. *In vitro*, la urolitina A potencia els efectes antitumorals del 5-fluorouracil (Alexander, 2017).

4.2.2. Immunoteràpia

La immunoteràpia ha estat un dels majors avenços dels darrers anys en el tractament del càncer. I com que la microbiota interacciona amb el sistema immunitari de l'hoste, és plausible que la microbiota participi en la resposta a la immunoteràpia. A més, s'ha vist que la immunoteràpia mostra efectivitat en el tractament del melanoma i altres tipus de càncer, però no en el cas del càncer de còlon (que conté una densitat elevada de població bacteriana). Aquesta observació ha contribuït a augmentar l'interès a estudiar la relació entre la microbiota i la immunoteràpia.

Un dels exemples que dona suport a aquesta teoria és el cas del tractament amb CpG-oligodeoxinucleòtids (CpG-ODN), la finalitat dels quals és potenciar l'activitat del sistema immunitari contra el tumor. Els CpG-ODN indueixen la secreció de citocines, com el factor de necrosi tumoral (TNF α) i la interleucina 12 (IL-12), que promouen un estat proinflamatori i necrosi tumoral. S'ha observat que en ratolins exempts de microbiota intestinal, aquest tractament amb CpG-ODN no és eficaç i el tumor continua progressant. Aquests resultats suggereixen que la microbiota influeix en la síntesi de citocines proinflamatòries com a resposta a la immunoteràpia. Actualment se sap que la microbiota intestinal és necessària per estimular i *entrenar* el sistema immunitari de l'hoste; en absència de microbiota, no es respon adequadament enfront dels patògens ni es combaten els tumors (Bashiardes, 2017; Dzutsev, 2015; Zitvogel, 2015).

Lipilimumab és un anticòs monoclonal contra l'antigen CTLA4 (*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*) (anti-CTLA4), aprovat al 2011 per la FDA per al tractament del melanoma. Aquest anticòs ha mostrat una potent activitat antitumoral tant en models animals com en assaigs clínics amb pacients. Però s'ha vist que la resposta al tractament amb anti-CTLA4 disminueix en ratolins exempts de microbiota intestinal. En canvi, l'administració de *Bacteroides thetaiotaomicron* o de *Bacteroides fragilis* restaura la resposta terapèutica. L'administració conjunta de *Bacteroides fragilis* i *Bacteroides cepacia* també restaura la resposta al tractament, però, a diferència del cas anterior, també disminueix la colitis, l'efecte advers limitant de la teràpia amb anti-CTLA4 (Bashiardes, 2017; Roy, 2017).

L'any 2014 la FDA va aprovar dos anticossos monoclonals més per al tractament del melanoma: el pembrolizumab i el nivolumab. Es tracta d'anticossos contra la proteïna de mort cel·lular programada 1 (PD-1). En un estudi es va comparar l'efectivitat d'aquests anticossos en dues soques de ratolins amb melanoma que provenien de laboratoris diferents. Es va observar que els anti-PD-1 tenien una eficàcia significativament major en una de les soques. Es van transferir suspensions fecals de la soca que va mostrar major eficàcia a la soca que va respondre menys al tractament amb els anticossos anti-PD-1. Després de la transferència fecal van observar un augment de la resposta antitumoral de les cèl·lules T CD8⁺. També van identificar el gènere *Bifidobacterium* com a element clau en aquesta diferència d'eficàcia, ja que l'administració de diferents espècies de *Bifidobacterium* va reduir la proliferació del tumor (Johnson, 2016; Pope, 2017).

4.2.3. Radioteràpia

La influència de la microbiota en els efectes de la radioteràpia és molt poc coneguda. No obstant això, com que s'ha vist que la microbiota afecta la resposta immunitària tant pel que fa a la quimioteràpia com a la immunoteràpia, es creu que la microbiota també pot modular els efectes immunoestimulants de la radioteràpia (Roy, 2017).

En canvi, sí que es coneixen algunes relacions entre la microbiota i la toxicitat de la radioteràpia. De fet, s'han observat canvis en la composició de la microbiota intestinal tant en ratolins com en pacients tractats amb radioteràpia, i aquesta alteració s'ha relacionat amb la mucositis oral, la diarrea, la colitis i altres efectes secundaris. A més, alguns assaigs clínics han demostrat que els probiòtics són beneficiosos en la prevenció de les enteropaties induïdes per la radiació. En concret, una formulació anomenada VSL#3 que conté algunes espècies de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* i *Streptococcus* ha mostrat un efecte protector enfront de la toxicitat intestinal induïda per la radioteràpia, atès que ha fet disminuir significativament la incidència de diarrees greus i ha reduït la necessitat del tractament de rescat amb loperamida. També s'ha observat que l'administració d'algunes soques de *Lactobacillus brevis* disminueix la incidència de mucositis induïda per la radioteràpia i el nombre de pacients que han de suspendre el tractament a causa d'aquests efectes adversos (Roy, 2017).

4.2.4. Bacterioteràpia

Durant les últimes dècades, la soca de *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) s'ha utilitzat per tractar el càncer de bufeta no invasiu. Els bacteris vius s'inoculen per via intravesical directament a la bufeta i provoquen una resposta inflamatòria antitumoral (Garrett, 2015).

Alguns gèneres bacterians, com *Salmonella*, *Escherichia* i *Clostridium*, s'acumulen preferentment als tumors, motiu pel qual s'estan estudiant com a agents anticancerosos. *Salmonella* i *Escherichia* s'estan estudiant per a tumors més reduïts i més oxigenats; en canvi, *Clostridium* s'està estudiant per a tumors més grans que contenen zones menys oxigenades o necròtiques (Dzutsev, 2017).

Actualment hi ha un gran interès a desenvolupar bacteris recombinants com a vehicle per al transport dirigit de toxines, citocines, antígens i anticossos, així com per a la transferència de gens que codifiquin molècules amb activitat antitumoral (Dzutsev, 2017).

4.3. Microbiota i càncer: aplicacions actuals i futures

Com s'ha documentat al llarg del treball, hi ha diferents estudis que relacionen la microbiota humana amb certs processos carcinogènics i amb l'eficàcia i la toxicitat dels tractaments antitumorals. Tenint en compte això, hi ha algunes mesures que, com a mínim teòricament, es podrien aplicar per modular aquests efectes de la microbiota.

Una intervenció seria utilitzar probiòtics, prebiòtics o transplantaments de microbiota per tal de restablir l'equilibri en la comunitat bacteriana, ja que la disbiosi s'ha relacionat amb diferents situacions patològiques.

En relació amb l'equilibri en la microbiota intestinal, hi ha antibiòtics que s'han associat amb certs tipus de càncer. Una possible solució seria evitar antibiòtics d'ampli espectre i optar pels d'espectres més reduïts.

A més, com hem vist, la dieta és un factor modificable que pot influir en la composició de la microbiota, i es podria modular per tal d'evitar la proliferació de microorganismes que generen metabòlits potencialment tòxics.

D'altra banda, les toxines i proteïnes bacterianes relacionades amb la carcinogènesi, així com els enzims implicats en la seva síntesi, podrien ser les dianes de futures estratègies terapèutiques.

Finalment, es podria optimitzar el perfil de la microbiota per tal de modular l'eficàcia i la toxicitat dels tractaments antitumorals (García-Castillo, 2016; Zitvogel, 2015).

5. Aportacions personals al treball

L'associació entre la microbiota i el càncer està generant un interès creixent entre la societat científica. Així ho demostra el creixement exponencial d'articles publicats en els darrers deu anys que retorna PUBMED en realitzar la cerca amb les paraules clau «microbiota cancer» (taula 1).

**TAULA 1. NOMBRE D'ARTICLES REFERENCIATS A PUBMED
SOBRE MICROBIOTA I CÀNCER (cerca realitzada el febrer de 2019)**

2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
28	37	64	129	190	323	406	568	697	809	176

A continuació s'il·lustren els resultats en un gràfic on s'aprecia millor aquest augment exponencial (figura 6). Des del 2009, el nombre d'articles publicats ha anat augmentant any rere any. Segons les dades disponibles de l'any en curs (febrer 2019), es preveu que aquesta tendència continuï. En dos mesos, el nombre d'articles publicats representa una quarta part del conjunt d'articles publicats l'any anterior.

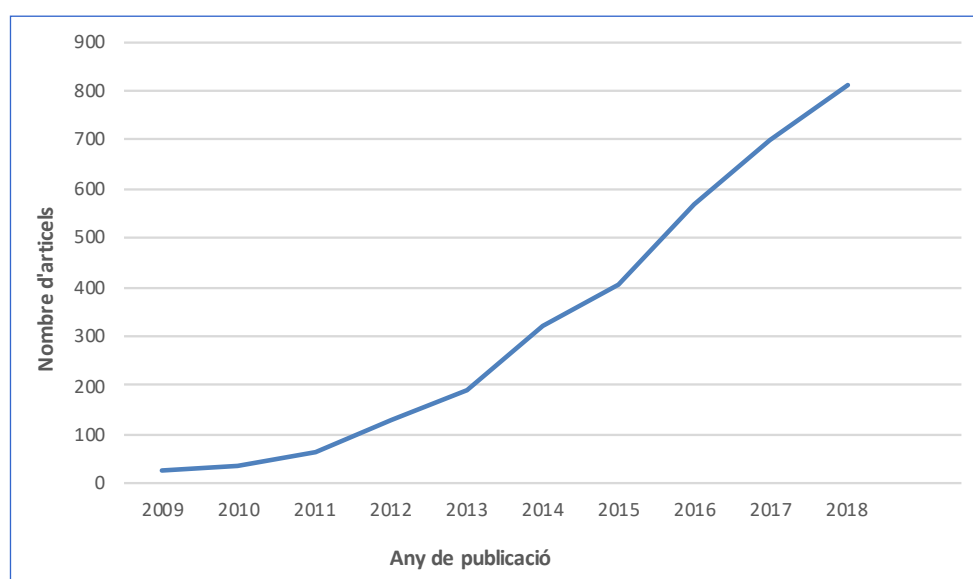


Figura 6. Nombre d'articles referenciats a PUBMED sobre microbiota i càncer.

A més, la gran majoria d'articles referenciats en aquest treball suggereixen que, en un futur, un coneixement més detallat de la implicació de la microbiota humana en els processos carcinogènics podria ser d'utilitat en la pràctica clínica, per exemple, en l'optimització de les teràpies antineoplàstiques.

6. Conclusions

La microbiota està profundament implicada en les funcions fisiològiques de l'hoste i participa en processos relacionats amb el metabolisme, la nutrició i la immunitat, que representen activitats biològiques clau en el desenvolupament de diferents patologies. Per tant, no és estrany que l'alteració de l'ecosistema microbià tingui repercussions en l'homeòstasi i pugui conduir a processos carcinogènics.

Tot i que no sempre es coneixen els mecanismes detallats, s'han establert algunes associacions entre la microbiota i els processos carcinogènics, que inclouen la producció de toxines bacterianes, l'alteració de vies de senyalització de l'hoste i la producció de metabòlits genotòxics que causen alteracions i mutacions en el DNA.

Pel que fa al tractament antineoplàstic, hi ha evidències de la influència de la microbiota en la seva eficàcia i toxicitat. La resposta als fàrmacs antineoplàstics no és la mateixa en tots els individus, sinó que pot ser molt variable. Per aquest motiu, actualment hi ha un interès creixent en la utilització de biomarcadors i de perfils genètics en el moment d'establir el tractament quimioteràpic més adequat. En aquest context de la medicina personalitzada, en un futur es podria tenir en compte la contribució de la microbiota en la prevenció del càncer, així com en l'optimització dels tractaments anti-tumorals.

Com hem vist al llarg d'aquest treball, s'han realitzat molts avenços en l'estudi de la relació entre la microbiota i el càncer, però segurament només es tracta de la punta de l'iceberg d'una fisiopatologia molt més complexa. Tot i que l'evidència clínica i experimental que relaciona la microbiota i el càncer és prometedora, es tracta d'un camp de recerca incipient, del qual es desconeixen encara molts detalls i que mereix una investigació contínua.

7. Bibliografia

- ALEXANDER, J.L. *et al.* (2017) «Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity». *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(6), pp. 356-365.
- ALLIN, K.H. *et al.* (2015) «Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus». *European Journal of Endocrinology*, 172(4), pp. 167-177.
- BASHIARDES, S. *et al.* (2017) «The microbiome in anti-cancer therapy». *Seminars in Immunology*, 32, pp. 74-81.
- BHATT, A.P. *et al.* (2017) «The role of the microbiome in cancer development and therapy». *CA Cancer Journal for Clinicians*, 67(4), pp. 326-344.
- BUCHTA ROSEAN, C.M. *et al.* (2017) «The influence of the commensal microbiota on distal tumor-promoting inflammation». *Seminars in Immunology*, 32, pp. 62-73.
- DZUTSEV, A. *et al.* (2015) «The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy». *European Journal of Immunology*, 45(1), pp. 17-31.
- DZUTSEV, A. *et al.* (2017) «Microbes and Cancer». *Annual Review of Immunology*, 35, pp. 199-228.
- GARCÍA-CASTILLO, V. *et al.* (2016) «Pevjew microbiota dysbiosis: A new piece in the understanding of the carcinogenesis puzzle». *Journal of Medical Microbiology*, 65(12), pp. 1347-1362.
- GARRETT, W.S. (2015) «Cancer and the microbiota». *Science*, 348(6230), pp. 80-86.
- GÉRARD P. (2016) «Gut microbiota and obesity». *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(1), pp. 147-62.
- HARTSTRA, A.V. *et al.* (2015) «Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes». *Diabetes Care*, 38(1), pp. 159-165.
- JOHNSON, C.H. *et al.* (2016) «Metabolite and microbiome interplay in cancer immunotherapy». *Cancer Research*, 76(21), pp. 6146-6152.
- LI, Q. *et al.* (2017) «The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders». *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11, p. 120.
- MANGIOLA, F. *et al.* (2016) «Gut microbiota in autism and mood disorders». *World Journal of Gastroenterology*, 22(1), pp. 361-368.
- MANTILLA, C. *et al.* (2015) «Mecanismos de señalización por β -catenina y su papel en la carcinogénesis». *Revista CES Medicina*, 29(1), pp. 109-128.
- PISTOLLATO, F. *et al.* (2016) «Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease». *Nutrition Reviews*, 74(10), pp. 624-634.
- POPE, J.L. *et al.* (2017) «Microbiota as a mediator of cancer progression and therapy». *Translational Research*, 179, pp. 139-154.

- ROY, S. *et al.* (2017) «Microbiota: A key orchestrator of cancer therapy». *Nature Reviews Cancer*, 7(5), pp. 271-285.
- SHEFLIN, A.M. *et al.* (2014) «Cancer-Promoting Effects of Microbial Dysbiosis». *Current Oncology Reports*, 16(10), p. 406.
- TSILIMIGRAS, M.C.B. *et al.* (2017) «Carcinogenesis and therapeutics: The microbiota perspective». *Nature Microbiology*, 2, p. 17008.
- VERGARA-CASTAÑEDA, H.A. *et al.* (2010) «Non-digestible fraction of cooked bean (*Phaseolus vulgaris* L.) cultivar Bayo Madero suppresses colonic aberrant crypt foci in azoxymethane-induced rats». *Food & Function*, 1(3), pp. 294-300.
- ZHAN, T. *et al.* (2017) «Wnt signaling in cancer». *Oncogene*, 36, pp. 1461-1473.
- ZITVOGEL, L. *et al.* (2015) «Cancer and the gut microbiota: An unexpected link». *Science Translational Medicine*, 7(271), p. 271.
- ZITVOGEL, L. *et al.* (2016) «Microbiome and Anticancer Immunosurveillance». *Cell*, 165(2), pp. 276-287.