



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Microbiota intestinal: una variable a considerar en la inmunoterapia oncológica

2024

Grupo 64

Dahiana Garcia Dupin¹

María Eugenia Fontán Abelleira¹

Martina Belén Añon Quiroga¹

Milagros Fumeiro Rodriguez¹

Valentina Fernandez Rodriguez¹

Marcelo Hill²

Mercedes Segovia²

1. Ciclo de Metodología Científica II 2024 - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay
2. Departamento de Inmunobiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

Versión 1.5

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE CONTENIDO	1
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	1
TABLA I: ABREVIATURAS	1
PRESENTACIÓN	3
INTRODUCCIÓN	4
Respuesta inmune:.....	6
Activación linfocitaria:.....	7
Evasión de las respuestas inmunes por los tumores:.....	7
Puntos de control inmunológico:.....	8
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	9
Objetivo General.....	9
Objetivos Específicos.....	9
METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA	9
DISCUSIÓN	10
Activación linfocitaria:.....	10
Linfocitos T exhaustos:.....	13
Ciclo cáncer inmunidad:.....	15
Mecanismos Implicados en las Resistencias a los ICB:.....	16
Microbiota intestinal:.....	20
Microbiota en un paciente con patología oncológica:.....	21
Microbiota y su relación con la Inmunidad Innata y Adaptativa:.....	21
Efectos de la Microbiota Intestinal en el TME:.....	23
Modulación de la microbiota:.....	24
Desafíos:.....	24
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Tabla I: Abreviaturas	2
Figura 1: Receptor CTLA-4 unido al ligando B7 y la acción sobre el mismo del anticuerpo anti-CTLA-4.....	11
Figura 2: Receptor PD-1 y su efecto al unirse al ligando PD-L1 como al anti-PD-L1.....	11
Figura 3: Linfocitos T exhaustos	14
Figura 4: Ciclo cáncer - inmunidad.....	16
Figura 5: Activación del inflamasoma en contexto de la terapia con Ac-anti-PD-1.....	19

TABLA I: ABREVIATURAS

Abreviaturas	Nombre	Abreviaturas	Nombre
MO	Microorganismos	TME	Microambiente tumoral
SI	Sistema inmunitario	MIT	Microbiota intratumoral
LT	Linfocitos T	TMB	Carga de mutaciones
MI	Microbiota intestinal	TLSSs	Linfoides terciarias
LTreg	Linfocitos T reguladores	MF	Macrófagos
TH1;2;17	Linfocitos T helper/cooperadores	ICB	Inhibidores de puntos de control inmunológicos
CDs	Célula dendríticas	Ac-anti-PD-1	Anticuerpos anti PD-1
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad	TAMs	Macrófagos asociados a tumores
APC	Células presentadoras de antígeno	PRRs	Receptor de reconocimiento de patrones
LB	Linfocitos B	CT	Células tumorales
TMF	Trasplante de microbiota fecal	NK	Natural Killer
CCR	Cáncer colorrectal	IFN- γ	Interferón gamma
LTex	LT exhaustos	IL	Interleucina
CTL	LT citotóxicos		

PRESENTACIÓN

Uno de los tratamientos más novedosos contra las patologías neoplásicas es la inmunoterapia basada en el uso de inhibidores de puntos de control inmunológico (ICB). Si bien muchos pacientes responden exitosamente al tratamiento, un gran porcentaje no lo hace.

Estudios recientes intentan describir las causas de esa variabilidad terapéutica y una de las teorías es la interacción con la microbiota intestinal (MI).

En un contexto neoplásico esa relación se ve alterada, así como en otras situaciones como por ejemplo el uso de antibióticos, la variabilidad dietética y enfermedades en donde subyace un componente inflamatorio (autoinmunes, entre otras).

Se ha vinculado la influencia de la MI en el tratamiento oncológico, pero modularla farmacológicamente es un desafío, a pesar del avance que ha sido acumulado en el conocimiento de los mecanismos por los cuales se podría regular su efecto.

Con el objetivo de contribuir a la discusión en el contexto de esta necesidad médica insatisfecha, en esta revisión bibliográfica nos proponemos comprender y analizar cuál es el rol de la MI en un paciente con cáncer bajo estrategias terapéuticas que involucran la utilización de ICB.

Palabras claves: Microbiota intestinal, Inmunoterapia, Cáncer, anti-PD-1, anti-CTLA-4.

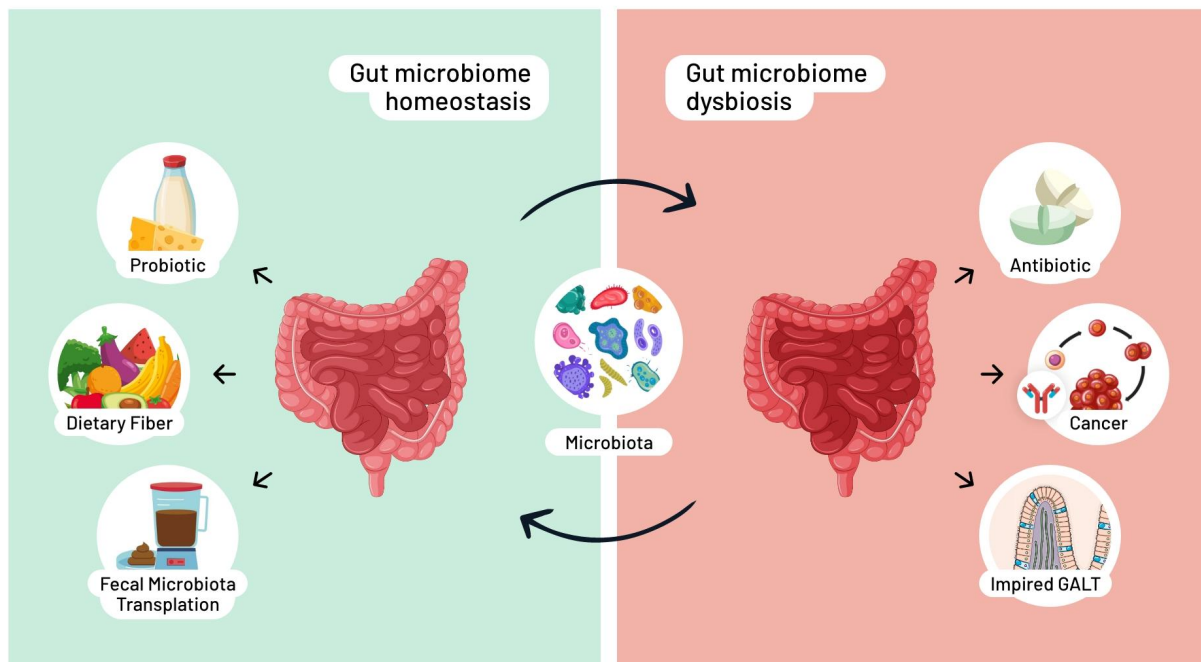
Abstract:

One of the most innovative therapies against neoplastic pathologies is immunotherapy based on the use of immune checkpoint blockers. While many patients have responded successfully to treatment, a large percentage have not. Recent studies aim to describe the causes of this therapeutic variability, and one possible cause is the interaction with the gut microbiota. Under homeostatic conditions, the microbiota has a direct relationship with the immune system; in a neoplastic context, this relationship is altered, as seen in other situations such as antibiotic use, dietary variability, and inflammatory diseases (autoimmune diseases, and others). The influence of gut microbiota on oncological treatment has been

linked, but pharmacologically modulating it remains a challenge, despite understanding the mechanisms by which its effects could be regulated. In light of this issue, this literature review aims to understand the role of gut microbiota in cancer patients undergoing immunotherapy, with a view to expanding the areas of knowledge related to the topic.

Keywords: Intestinal microbiota, Immunotherapy, Cancer, anti-PD-1, anti-CTLA-4.

Graphical abstract:



INTRODUCCIÓN

El cáncer es una patología con alta prevalencia que genera una alta morbimortalidad. Hoy en día es un problema para los sistemas de salud de todo el mundo. En Uruguay es la segunda causa de muerte, constituyendo aproximadamente el 24%(1) .

Se lo define como un crecimiento descontrolado de células propias en algún sector del organismo, generado por mutaciones del ADN celular a nivel de los genes, formando los oncogenes, encargados de inactivar los genes supresores tumorales, produciendo el crecimiento descontrolado de las células(2). La acumulación de lesiones genéticas no letales contribuye a la consolidación del fenotipo maligno.

Clásicamente, el fenotipo maligno se ha focalizado en características intrínsecas de la célula maligna como son la tasa proliferativa aumentada, resistencia a diferentes vías de muerte celular y capacidad invasora a nivel local y a distancia. Hoy en día, sabemos que las características del cáncer dependen no solamente de la célula maligna sino del ecosistema celular que las rodea, conocido como microambiente tumoral (TME). Además, otros órganos como los ganglios linfáticos y el intestino juegan un papel clave en modular ese TME(3).

En la actualidad existen múltiples abordajes para el tratamiento del cáncer, tales como la cirugía, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia. En esta última nos centraremos en la presente revisión, específicamente en uno de los tantos subtipos de la misma, la terapia con ICB(4).

La inmunoterapia tiene como finalidad estimular el SI, basándose en el uso de fármacos que contribuyen para combatir las células cancerosas. Estos incluyen el uso de moléculas no específicas, vacunas, virus, terapia celular adaptativa e ICB(5-7).

Esta última tiene como fin bloquear señales inhibitorias de la activación de linfocitos T (LT), promoviendo así la respuesta inmune antitumoral(4). Los principales blancos terapéuticos son los receptores CTLA-4 y PD-1.

A pesar de que esta medida terapéutica ha generado grandes avances en la terapia del cáncer, no todos los pacientes con esta patología pueden beneficiarse de la misma ⁶. La respuesta a estas terapias es muy heterogénea, se describen mecanismos de resistencia primaria y secundaria de los cuales hablaremos más adelante en detalle, mientras que otros pueden presentar factores adversos relacionados con el SI(4,7).

La MI desempeña relevantes funciones que participan en mantener la homeostasis del organismo humano; dentro de estas se destaca su rol en la modulación del SI, pero además tiene un rol importante en la respuesta a los ICB(4,8).

En este sentido, recientes investigaciones estudian la MI del huésped como posible estrategia terapéutica para potenciar el efecto de los mismos(4,8) .

La MI está conformada por microorganismos (MO) como bacterias, arqueas, virus y

hongos que permanecen en los tejidos del huésped durante toda la vida. Estos MO colonizan circunstancialmente al hospedador, dependiendo de diversas variables tales como: el entorno personal, zona geográfica, hábitos de higiene, dieta, consumo de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones, condiciones inmunológicas y edad del hospedador(9).

La infiltración de células del SI y el rol de la inflamación en el TME parece ser importante para el funcionamiento adecuado de la inmunoterapia. Existe evidencia controversial sobre la asociación de respuestas clínicas positivas y negativas, con la inflamación del tumor y la participación de diferentes tipos de citoquinas(10).

Para entender esta relación es importante desarrollar los siguientes conceptos:

Respuesta inmune:

La respuesta inmune es un proceso activo, controlado y coordinado que se inicia frente a una amenaza, ya sea exógena o endógena, que comprometa el equilibrio interno de un individuo. Utiliza un conjunto de células y moléculas que promueven la activación de otras células capaces de generar respuestas efectoras y reguladoras, siendo estas capaces de influir sobre varios elementos de la homeostasis. Una respuesta normal, más allá de sus funciones de defensa, también interviene en la homeostasis metabólica, cardiovascular y digestiva(6,11).

Las células y moléculas que integran el SI, son las responsables de generar dicha respuesta de forma colectiva y coordinada(12).

El SI puede ser dividido en dos grandes brazos: hablamos de la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa, ambas estrechamente relacionadas(13).

La inmunidad innata, es la primera línea de defensa. Reacciona ante MO y otras amenazas generadas por ejemplo por desequilibrios metabólicos. Los componentes de la misma son: barrera físicas y químicas, células fagocíticas y células Natural Killer (NK), componentes del sistema del complemento, y las citocinas(12).

Por otro lado, la inmunidad adaptativa se caracteriza por ser específica a distintas moléculas y por generar memoria, y con eso responder con mayor intensidad frente a una nueva exposición al mismo MO. La inmunidad adaptativa está formada por los linfocitos y sus productos(12).

Activación linfocitaria:

Los LT vírgenes se detienen en los órganos linfáticos secundarios (ganglio linfático, bazo, o MALT) donde las células dendríticas (CDs) les presenta un antígeno. Como consecuencia, maduran hacia LT efectores y/o memoria con especificidad ante este mismo antígeno previamente mencionado(12).

Este es un proceso altamente regulado, que requiere estrictamente del cumplimiento de tres pasos, que son los siguientes: 1) Reconocimiento del antígeno 2) Co-estimulación 3) Señales de las citoquinas(12).

En primer lugar, el reconocimiento del antígeno: los LT reconocen las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) cargadas con el antígeno que son presentados por las CDs. Esto induce varios procesos en los LT como lo son la secreción de citoquinas, la expansión clonal, y su diferenciación en LT efectores o reguladoras y de memoria(12).

En segundo lugar, la co-estimulación. Para la proliferación y diferenciación en LT efectores y memoria vírgenes además de las señales producidas por el antígeno, se requiere de la expresión de señales co-estimuladoras generadas por las células presentadoras de antígeno (APC)(12,14). Dentro de las señales coestimuladoras, la mejor caracterizada es en la que interviene el receptor de superficie CD28 al que se unen B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) éstos últimos expresados como ya dijimos por las APC que son las CDs, macrófagos (Mf) y linfocito B (LB).

En tercer lugar, la expresión de citoquinas influye en la diferenciación de los LT, cobrando relevancia la IL-2. Siendo una citoquina clave en determinadas funciones tales como el crecimiento, la supervivencia y diferenciación, de aquí su importancia sobre todo en la expansión clonal (12,14).

Evasión de las respuestas inmunes por los tumores:

La regulación de la respuesta inmunológica es muy amplia y requiere de muchos mecanismos. Entre ellos existe la tolerancia inmunológica que se define como la falta de respuesta a un antígeno inducida por la exposición de linfocitos específicos a ese antígeno. La misma se da a nivel central (médula ósea y timo) como a nivel de tejidos periféricos(12).

El cáncer es capaz de generar mecanismos que le permiten evadir las respuestas inmunes antitumorales(12). Entre ellas destacamos la formación de un TME con propiedades tolerogénicas, dada por ejemplo por los fibroblastos y MF asociados al tumor, las CD, los TLSs, la liberación de la prostaglandina E2, la cual activa la vía de la ciclooxigenasa, favoreciendo su resistencia antitumoral, y la secreción de otros metabolitos supresores como triptófano y adenosina(15).

Puntos de control inmunológico:

Los puntos de control inmunológicos se pueden describir como “frenos” naturales con los que cuenta el SI para regular la respuesta inmune. En el contexto de este trabajo nos interesamos en las moléculas CTLA-4 y PD-1(4).

CTLA-4 es una molécula de punto de control inhibitorio altamente expresada en los LT activados y de manera constitutiva en los LT reguladores (Treg). Su función es restringir la expansión incontrolada de los LT activados. El anticuerpo monoclonal humano anti-CTLA-4 se une al receptor CTLA-4 bloqueándolo, dando como resultado la inhibición de la señal inhibitoria y la concomitante activación del LT(4).

La proteína 1 de muerte celular programada (PD-1) es también una molécula de punto de control inhibitorio del LT. Esta se expresa en LT que infiltran tumores. PD-L1 se expresa en las CT para impedir que sea eliminada(4).

El PD-1 está principalmente involucrado en la fase efectora. Especialmente en el caso de una exposición prolongada al antígeno, como en el cáncer o la inflamación crónica, los LT expresan PD-1, que, al unirse a sus ligandos (PD-L1 o PD-L2) en la superficie de la CT, envía una señal inhibitoria al LT. Los anticuerpos monoclonales anti-PD-L1 al inhibir el receptor PD-L1 de la CT permite que ésta pueda ser reconocida y eliminada por el LT(4).

El bloqueo con anticuerpos de los coestimuladores ofrece ventajas terapéuticas, sobre todo los anticuerpos que bloquean los receptores inhibidores CTLA-4 y PD-1. Esto fue una revolución en el área de la oncología clínica en los últimos años(4). De hecho, décadas de trabajo que permitieron este desarrollo terapéutico fueron premiados, otorgándoles el premio Nobel de Medicina a los Dres Honjo y Allison en el año 2018(4).

Concomitantemente, con el fin de mejorar estas terapias, algunos investigadores se volcaron a estudiar el impacto de la MI. Así, experimentos que incluyen el tratamiento con antibióticos y el trasplante de materia fecal (TMF) proponen que la MI tiene un papel crucial en potenciar la terapia ac-anti-CTLA-4 y ac-anti-PD-1. También que la presencia de ciertos tipos de bacterias influyen en la respuesta terapéutica.

Este contexto biomédico nos llevó a plantearnos los objetivos generales y específicos que describiremos a continuación(4).

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo General

Comprender cuál es el rol de la microbiota intestinal en un paciente con cáncer bajo inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunológicos.

Objetivos Específicos

- 1) Profundizar acerca del funcionamiento normal (homeostasis) de la microbiota intestinal en el individuo sano y en el paciente con patología oncológica.
- 2) Explorar las interacciones de la microbiota intestinal con el sistema inmunológico a nivel de las mucosas y sistémicamente.
- 3) Describir los principales mecanismos de resistencia del tratamiento con inmunoterapia.
- 4) Comprender los mecanismos por los cuales la microbiota intestinal interviene en el resultado de la inmunoterapia con bloqueadores de punto de control inmunológico.
- 5) Contemplar los conocimientos adquiridos en esta revisión bibliográfica para en nuestro futuro ejercer la medicina.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

En esta revisión bibliográfica utilizamos las bases de datos disponibles Pubmed,

NIH, Scielo y la plataforma Timbó, en esta última no utilizamos ninguna base en específico. Para la búsqueda de materiales utilizamos palabras claves como "cancer", "neoplasma", "microbiota", "metagenome", "microbiome", "immunotherapy", "checkpoint inhibitors", "CTLA-4", "PD-1", "T-Cell", "immunity", "Fecal Microbiota Transplantations", "adaptive immunity", "Acquired Immunity", "innate immunity", "probiotics".

Para seleccionar los artículos no utilizamos como criterio de exclusión la fecha de publicación, ya que las investigaciones sobre este tema son bastante recientes. Se obtuvieron textos en inglés y español.

DISCUSIÓN

Para poder comprender de qué forma actúan las terapias anticancerígenas, puntualmente las terapias con ICB, es esencial tener presente los procesos fisiológicos que se llevan a cabo en el SI para luego interpretar las consecuencias de bloquear o potenciar diferentes receptores y/o células.

En este sentido, cobra relevancia entender la activación linfocitaria, donde existen diferentes pasos esenciales, receptores, citoquinas, entre otros mediadores, que son el blanco de las terapias con ICB.

Activación linfocitaria:

La activación linfocitaria se da a partir de LT vírgenes específicos frente a un antígeno. Las CDs son las encargadas de presentar un antígeno proteico a un LT vírgen con la finalidad de generar LT efectores y LT memoria(12). Un gran número de LT efectores con la misma especificidad que actúan para eliminar a ese antígeno y una población de LT memoria (5-10%) de vida larga pueden reaccionar rápidamente contra el antígeno en caso de que se re-introduzca. Estos LT memoria cuando se estimulan nuevamente pueden generar LT efectoras y mantener la respuesta de memoria(14).

Como mencionamos anteriormente, la activación linfocitaria requiere estrictamente del cumplimiento de tres pasos, que en orden son los siguientes: reconocimiento del antígeno, co-estimulación, y expresión de citoquinas(12).

Algunos de los receptores celulares que nos interesaría describir son: PD-1 y CTLA-4 por ser “manipulados” por las CT. A raíz de esto, se han diseñado tratamientos donde estos son el blanco farmacológico.

PD-1 es un receptor que se expresa en los LT activados, NK, LB, MF y algunos sub-conjuntos de CDs. Cuando a PD-1 se le une el ligando PD-L1 queda “inactivado”, y se ve afectado el compartimiento LTCD8+(12).

La fosfatasa 2 (SHP-2) es una proteína tirosina fosfatasa que tiene el dominio SH2, encargada de promover la supervivencia y proliferación celular. La función descontrolada de ésta proteína se ha relacionado con el desarrollo y proliferación de las CT(16). Una de las funciones de PD-1 es suprimir la activación de los LT mediante el reclutamiento de SHP-2(12,16).

Los tumores expresan PD-L1, y de esta forma logran “evadir” al SI dando como resultado la no eliminación de la célula cancerosa(12)

El CTLA-4 es un receptor que comienza a expresarse un poco después de la activación linfocitaria y que se expresa de manera constitutiva en los LTregs¹⁰. Cuando a éste se le une el ligando B7, impide su activación (a modo de freno inmunológico) y ello lleva a que queda imposibilitado de eliminar a las CT. La particularidad es que dos receptores diferentes (CD28 y CTLA-4) reconocen al mismo ligando: B7. Entonces, éste ligando ¿a qué receptor se une?. La clave se encuentra en la concentración de B7. A bajas concentraciones se une a CTLA-4 mientras que a altas concentraciones se une a CD28(12) .

El racional de la utilización de un anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4 como el ipilimumab es el que si se bloquea a su unión con la molécula B7 se impide su desactivación permitiendo la eliminación de las CT(12).

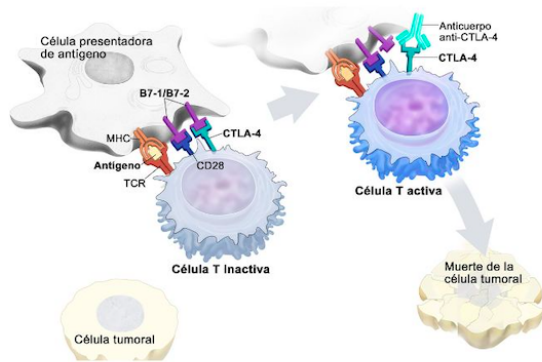


Figura 1: Receptor CTLA-4 unido al ligando B7 y la acción sobre el mismo del anticuerpo anti-CTLA-4.
Extraído de: National Cancer Institute.

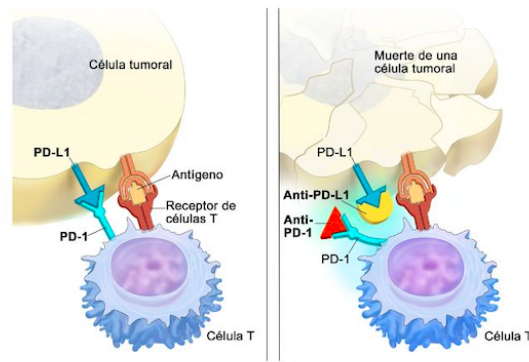


Figura 2: Receptor PD-1 y su efecto al unirse al ligando PD-L1 como al anti-PD-L1.
Extraído de: National Cancer Institute.

(17,18)

A continuación mencionaremos los diferentes tipos de LT efectores por su importancia en la participación de la respuesta antitumoral. Los LT CD4+ vírgenes pueden diferenciarse en subtipos diferentes de LT efectores: los LT colaboradores o helper (LTh), estos en función del perfil de citoquinas se pueden diferenciar en LT: Th1, Th2 y Th17, desencadenan respuestas efectoras que son diferentes entre sí(11).

La citoquina que promueve la diferenciación de Th1 es la interleuquina (IL) 12 mientras que se produce interferón gamma (IFN- γ). Los Th1 abundan en sitios donde hay muchas bacterias y virus intracelulares. Por otro lado, las citoquinas que promueven la diferenciación de Th17 son la IL-1, la IL-6 y el Factor de Crecimiento Transformante- β mientras que las producidas son las IL-17 y la IL-22(12). Los Th17 se encuentran en sitios con infecciones bacterianas extracelulares(12).

Describiremos brevemente la función de los LT CD8+, siendo de nuestro interés por su función en la eliminación de tumores y su relación con el cáncer. Éstos, al igual que los LT CD4+, atraviesan por un proceso de activación, diferenciándose de vírgenes hacia efectores, luego de encontrar sus antígenos específicos(19). Nuevamente, las citoquinas son cruciales en este proceso, destacando a la IL-2 que promueve tanto la proliferación como la diferenciación de LT CD8+ hacia citotóxicos (CTL), al igual que la IL-12 y el IFN-I(20).

Los CTL son LT efectores que cumplen un rol en la respuesta inmune contra las

infecciones intracelulares como también previamente mencionamos, la importancia en la erradicación de tumores(20). Cuando los CTL reconocen el antígeno secretan proteínas citotóxicas desencadenando así un proceso de destrucción celular(21).

Cuando los LT CD8+ están bajo estimulación antigénica persistente, tales como infecciones virales crónicas o tumores, se “agotan” generando una respuesta inmune perjudicada y/o disminuída, éste proceso se detallará con mayor profundidad en la sección de LT exhaustos (LTex), los cuales se ha observado que tiene una gran importancia en el relacionamiento indirecto con la MI y directo con el control del cáncer(21).

Linfocitos T exhaustos:

En las situaciones donde existe estimulación persistente del antígeno (por ejemplo, infecciones crónicas y cáncer), los LT específicos del antígeno se van volviendo “disfuncionales” hasta su agotamiento, denominándose LTex(14,22). Estos se caracterizan por tener un aumento de la expresión de receptores inhibidores (tal como PD-1), una pérdida de la capacidad de memoria y una disminución de su capacidad efectora (14,22). Es una de las causas que determina la progresión tumoral y la inadecuada respuesta terapéutica(14).

Podemos clasificarlos principalmente en cuatro grupos: progenitores, intermedios, efectores y terminales, como se observa en la figura 3.

- LTex progenitoras: son un subconjunto similar a las células madre pero expresan PD-1 y factor de células T. Tienen la capacidad de autorrenovarse como proliferar, y tienen buena respuesta de bloqueo a la vía PD-1/PD-L1, esto previene la generación hacia LTex terminales(14,20). Son poco citotóxicas pero pueden persistir durante un largo tiempo. Las mismas proliferan y se diferencian en LTex terminales(12). Mantienen la respuesta de LT antitumorales(20).
- LTex intermedios: Presenta características de LT efectores y LTex. Se lo cataloga como un fenotipo híbrido. Parte de su cromatina la comparte con las LTex efectoras y terminales(20).
- LTex efectores: Caracterizado por una alta concentración de receptores de quimiocinas, factores de transcripción, entre otros. Uno de los grados de

mayor diferenciación(20).

- LTex terminales: capacidad de proliferación deteriorada y no responden al bloqueo de la vía PD-1. Tienen una alta expresión de esta(14). Se las considera el citolítico primario. Uno de los grados de mayor diferenciación(10).

Es importante destacar, que la disfunción de los LT en los tumores se asocia con la acumulación de LTex, siendo la población más abundante que infiltran los tumores(14,20,22).

Los LT sufren un proceso de diferenciación disfuncional asociado con una expresión sostenida de receptores inhibidores y un fenotipo metabólico, transcripcional y epigenético, el cual está muy alterado y no se puede revertir fácilmente(10,22).

Se ha descrito que cuánto más moléculas que ofician como ICB se coexpresan en las LTex, más severo será el agotamiento(14).

Como se mencionó anteriormente, se cree que el estado epigenético sería irreversible, esto sugiere que los ICB terapéuticos no actúan para revertir los LTex sino para prevenir su desarrollo dentro del tumor. Se sospecha que el bloqueo de PD-1 puede prevenir el agotamiento al promover la coestimulación(22). Se ha observado que el tratamiento con anticuerpos anti PD-1 (ac-anti-PD-1) puede prevenir el agotamiento de los LT(10). Aunque estudios posteriores revelaron que apuntar a PD-1 también puede conducir a la expansión de las LTex(10).

“Estudios realizados con ac anti-PD-L1 han demostrado que al utilizar los mismos, los LTex igualmente mantienen su perfil epigenético, pudiendo apreciar de esta forma su irreversibilidad. Por otra parte, se ha sabido que la administración de ac anti-PD-L1 en asociación con IL-2 o agonistas del receptor de IL-2, obteniendo LT CD8+ altamente funcionantes que median el control tumoral o viral” considerado en la figura 3(20).

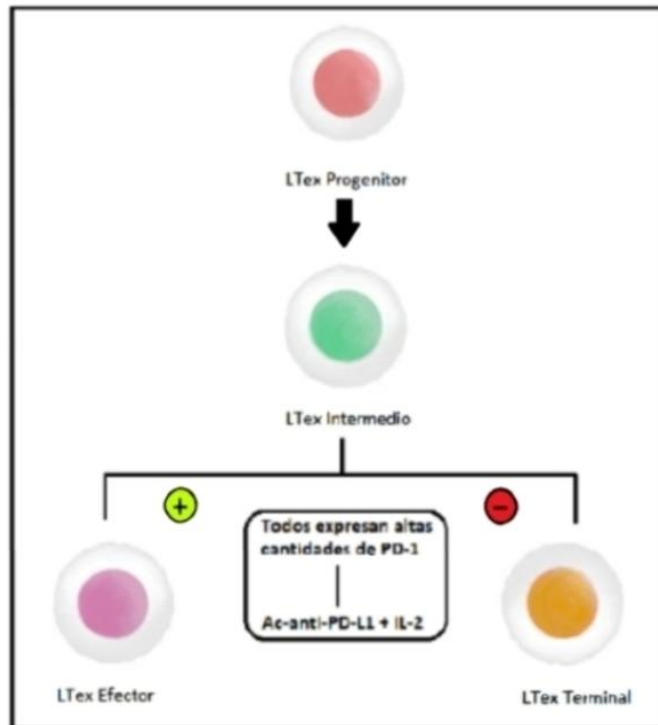


Figura 3: Linfocitos T exhaustos
 Inspirado en Exhausted CD8+T cells face a developmental fork in the road.²⁰
 Se observan los 4 subtipos de linfocitos T exhaustos: LTex progenitor, LTex intermedio, LTex efector, LTex terminal.
 Al administrar Ac-anti-Pd-L1 en combinación con IL-2, se inhibe la formación de LTex terminales {{(-)}} y favorece la formación de LTex efectores {{(+)}}.

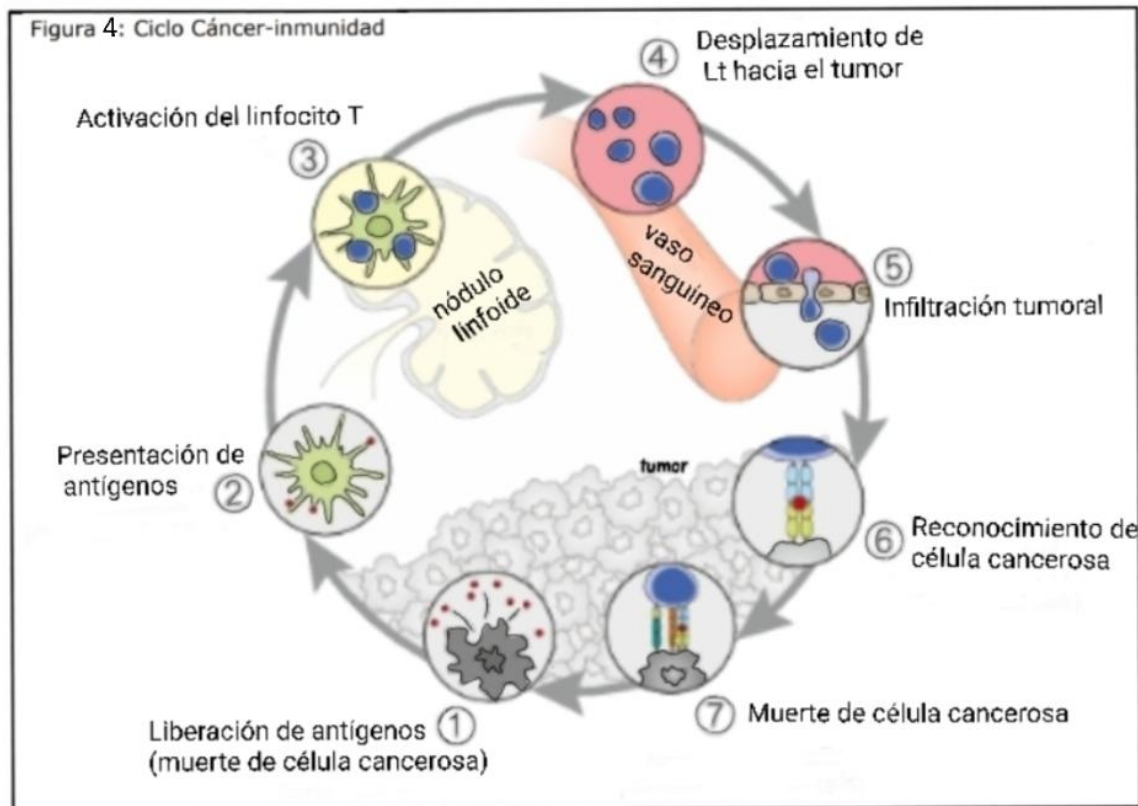
Para continuar es relevante comprender el paso a paso del desarrollo de las CT y su estrecha relación con el SI.

Ciclo cáncer inmunidad:

Se ha propuesto que los LT funcionan dentro de una serie de siete pasos vinculados en un ciclo, esto implica que cualquier paso tiene el potencial de influir sobre la velocidad para generar una inmunidad óptima, y sobre el éxito y eficacia de la inmunidad anticancerosa. Esta serie de pasos deben producirse gradualmente y ser continuos(10,22).

Como se muestra en la figura 4, el ciclo comienza con la liberación de antígenos por parte del tumor, seguido de la presentación de los mismos por parte de las CDs a los LT(15). En un paso siguiente ocurre la activación de la LT con su consecuente desplazamiento hacia el tumor y la posterior infiltración del mismo(15). En los dos últimos pasos ocurre el reconocimiento y muerte de la CT. Esta destrucción libera antígenos asociados al tumor provocando el reinicio del ciclo(15).

En los pacientes con cáncer, este ciclo no funciona de manera óptima, es importante saber que existen diferentes factores, como son: el TME, factores intrínsecos del tumor y factores intrínsecos del huésped, que van a interferir positiva o negativamente en este ciclo(22).



Se describen los siete pasos del ciclo.

Extraído de Oncology Meets Immunology: The Cancer- Immunity Cycle

La MI al igual que los LTex toman relevancia en la resistencia intrínseca del tumor y la función del ciclo cáncer-inmunidad, ya que hay estudios que demuestran que es un factor que condiciona la respuesta inmune anti-tumoral así como la efectividad de las ICB(4). Vamos a comenzar entonces por describir los tipos de resistencia al tratamiento con ICB.

Mecanismos Implicados en las Resistencias a los ICB:

Como mencionamos anteriormente, no todos los pacientes se benefician de los ICB, lo que se atribuye al menos en parte a la puesta en marcha de mecanismos

de resistencia. Según el NIH (National Institutes of Health) se describen tres tipos diferentes de resistencia. La resistencia primaria, que se ve en aquellos individuos que nunca responden a la terapia, la resistencia es secundaria cuando en principio el paciente responde y luego se pierde la respuesta; y la resistencia terciaria cuando hay una progresión de la enfermedad tras la interrupción del tratamiento(4,23). Esto se atribuye a la intervención de factores extrínsecos e intrínsecos a las CT. Los factores extrínsecos son atribuibles al TME, este es muy importante y se ha demostrado su fuerte relación con la respuesta inmune(4).

Por otro lado, podemos ver cómo están afectadas otras funciones como es el papel de la activación del inflamasoma en las etapas temprana (resistencia primaria) y tardía (resistencia secundaria). En este sentido, está bien establecido que el tipo de célula en la que se activan los inflamasomas puede determinar el resultado inmunológico(10).

La resistencia intrínseca puede atribuirse a varios factores, entre ellos: la falta de inmunogenicidad debido a alteraciones genéticas específicas del tumor, la remodelación de la cromatina y la señalización oncogénica(4).

Desde el punto de vista intrínseco tumoral, estos tienen la capacidad de generar una reprogramación epigenética, metilación del ADN, pérdida de la expresión antigénica, elevar el índice mitótico, entre otros factores, generando así la evasión del SI y la consecuente progresión tumoral(4,24).

Entre los factores intrínsecos del huésped están los mediadores secretados por los MF que suprimen la respuesta inmune antitumoral, y también aquellos que potencian su crecimiento(24).

A continuación, describiremos algunos mecanismos por los que está dada la resistencia:

- Defectos en la presentación antigénica: son alteraciones genéticas y epigenéticas que pueden causar la pérdida del MHC, supresión del HLA de clase I y por ende deficiencia de reconocimiento de los LT CD8+. Alteraciones genéticas en la vía del IFN γ , que interfiere en la activación de LT, esta vía es inhibida por lo que lleva a una menor activación(4).

- Los neoantígenos: impulsan las respuestas citotóxicas, la falta de éstos en ciertos tipos de tumores generan resistencia. Actualmente se están realizando esfuerzos para combinar los ICB con vacunas que contienen neoantígenos personalizados. Los tumores con alta carga de mutaciones (TMB) tienen mejor respuesta inmune y los tumores con TMB baja carecen de neoantígenos y son poco inmunogénicos. La TMB está siendo utilizada como biomarcador para el tratamiento en algunos casos(4,25).
- Vías de señalización oncogénicas: ayudan a mantener un TME inmunosupresor, se han reconocido varias que disminuyen el reclutamiento y la diferenciación de células inmunitarias(4).

El TME cumple varias funciones claves, como determinar el inmunotipo del tumor y el destino de los mismos. Paradójicamente, tiene la capacidad de generar inmunidad anticancerígena, gracias a la formación de estructuras linfoides terciarias (TLSs), las cuales están asociadas a mejores respuestas y mejores resultados clínicos(22).

Como se destacó antes se ha visto que hay un gran porcentaje de pacientes en tratamiento con ICB que no se benefician completamente del uso de las mismas. En la búsqueda de resolver esta problemática se ha determinado que la composición de la MI influye en la respuesta a este tipo de inmunoterapia(8,23).

La inflamación juega un papel importante en la respuesta inmune antitumoral. Particularmente es de nuestro interés el papel del inflammasoma. Estudios con antibióticos y TMF han indicado que este juega un papel esencial en la eficacia de los tratamientos con ac-anti-CTLA-4 y ac-anti-PD-1 en pacientes oncológicos(15). Por ese motivo vamos a describirlo a continuación.

Inflammasoma:

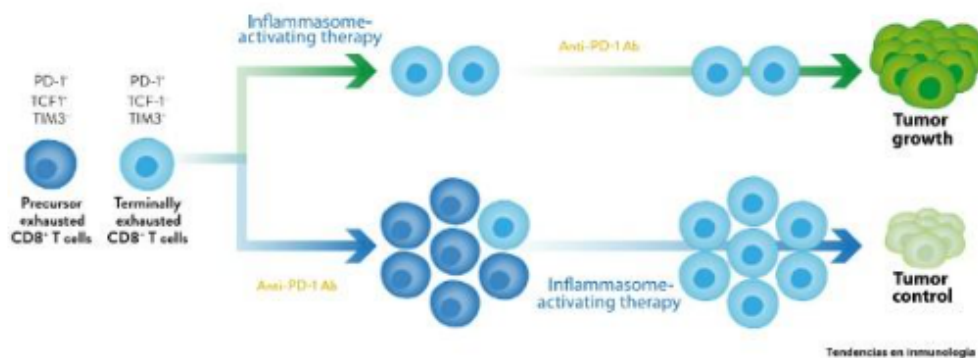
La inflamación es crucial para determinar el resultado de las LT en respuesta al bloqueo de PD-1 ya que la activación de citoquinas inflamatorias luego de la terapia con ac-anti-PD-1 podría mejorar los efectos de los ICB en comparación con terapias

que activan las citoquinas inflamatorias antes de la inhibición de PD-1(10).

Los inflammasomas son complejos multiproteicos citosólicos activados por el estrés celular generado por citoquinas responsables de la modulación de la inmunidad innata y adaptativa. La activación del mismo mejora el control del crecimiento tumoral al inhibir PD-1. En ciertos casos, generar la activación del inflammasoma podría mejorar la eficacia de los ICB en el contexto de la muerte celular inmunogénica(10).

El complejo podría inducir la diferenciación de L_{Tex} progenitoras en terminales. Al activar el inflammasoma previo al bloqueo de PD-1, las progenitoras se diferencian en terminales, que no responden a la terapia ac-anti-PD-1 y no podrán controlar el crecimiento tumoral. Si se interrumpen las interacciones PD-L1 antes de la activación del inflammasoma, los L_{Tex} precursoras pueden expandirse y diferenciarse en terminales. Generando así un amplio número de L_{Tex} terminales capaces de matar tumores(10), como se muestra en la figura 5.

Figura 5: Activación del inflammasoma en contexto de la terapia con Ac-anti-PD-1



"Activación del inflammasoma: se observa en primera instancia la formación de L_{Tex} precursores en L_{Tex} terminales. Al activar el inflammasoma previo a la administración de ac-anti-PD-1, los L_{Tex} progenitoras se diferencian en L_{Tex} terminales, los cuales no responden a la terapia de ac-anti-PD-1. Esto conlleva a la pérdida de control del tumor. Por otro lado, si se activa el inflammasoma luego de la administración de ac-anti-PD-1, las L_{Tex} progenitoras pueden aumentar su cantidad y diferenciarse en L_{Tex} terminales, conllevando a un aumento de L_{Tex} terminales capaces de mantener el control tumoral".

Extraído de The Cancer-Immunity Cycle ¹⁸.

La MI podría actuar como un nexo entre la activación del inflamasoma y las ICB. Estudios sugieren una interacción bidireccional del inflamasoma con la MI. Donde por un lado el inflamasoma puede afectar la composición de la MI favoreciendo ciertos tipos de MO, y la MI o sus metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), entre otros, que participan en la modulación de la actividad de los inflamasomas, regulando su actividad por consiguiente las respuestas inflamatorias producidas(10,26). Los AGCC promueven la producción de Th1 y Th17 estimulando la producción de IL-17 creando de esta forma un ambiente pro-inflamatorio ideal para el crecimiento tumoral(11).

Microbiota intestinal:

La misma cumple un rol en el mantenimiento de la homeostasis intestinal, en parte porque es capaz de modular al SI. De esta manera regula el ciclo salud - enfermedad, entre otras funciones(9,27). Es importante destacar que su desequilibrio es capaz de generar repercusiones en distintos órganos a distancia(27). Otro concepto importante es el de microbioma, es el conjunto de genomas del huésped y de los MO, más las condiciones ambientales en las que están(27).

Como sabemos, la MI cumple diversas funciones vitales en nuestro organismo tales como contribuir en la digestión, la nutrición, y mantenimiento de la inmunidad, entre otras. Como resultado del metabolismo de los MO se producen la activación de compuestos inactivos en moléculas bioactivas, metabolitos, genotoxinas y antígenos derivados de la MI(28).

Trasladando esto puntualmente a la génesis tumoral se sabe que la MI tiene efectos tanto pro-tumorales como anti-tumorales y esto se ve influenciado por la composición de MO patógenos y benéficos, la existencia de disbiosis se relaciona con este último punto(28,29). Un MO que demostró capacidad antiinflamatoria fue *Akkermansia muciniphila* como prebiótico, logró disminuir la velocidad de crecimiento del melanoma al reducir los niveles de IL-6 e IL-1 (pro-inflamatorias) e IL-10, IL-17 e IL-23(29).

Microbiota en un paciente con patología oncológica:

Se ha encontrado relación en los pacientes que cursan patologías oncológicas, con la coexistencia de disbiosis de la MI, donde predominan ciertos agentes patógenos y la existencia de un aumento del perfil pro-inflamatorio. Aún es un misterio si la disbiosis precede al cáncer o si es una consecuencia de ello(28).

Algunos ejemplos que nos gustaría mencionar van enfocados en las consecuencias de la disbiosis de la MI y su relación con el posterior desarrollo de tumores. Por ejemplo, *Fusobacterium nucleatum* se encuentra aumentado en el cáncer colorrectal (CCR), además en presencia de este los adenomas se transforman en carcinoma(28). El mismo se encontró en otros tumores de laringe, esófago, páncreas, entre otros(28,30).

Otro proceso impulsado por bacterias promueve la progresión del CCR está dado por el metabolito genotóxico colibactina secretado por *Proteobacterias*. Algunos MO con capacidad pro-inflamatoria son *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter* y *E.coli* (30).

Microbiota y su relación con la Inmunidad Innata y Adaptativa:

La MI y el SI generan interacciones entre sí, a través del tejido linfoide asociado con el intestino (GALT)(8).

Los antígenos microbianos son captados por las CDs ubicadas en la lámina propia que extienden sus extremidades entre las células epiteliales intestinales. Los ganglios linfáticos mesentéricos recogen antígenos transportados por la vía linfática procedentes del intestino y activan los reconocimiento de patrones (PRRs), como TLRs y NODs, entre otros(8,12,31,32).

En cuanto a las interacciones con el SI innato, las mismas se pueden dar a través de metabolitos que son producidos por la MI, por ejemplo: triptófano, índoles, butirato (conocidos como SCFA), los cuales estimulan la síntesis de otros mediadores, como citocinas y moléculas co-estimuladoras ²⁷. Estos metabolitos influyen en las terapias con ICB. En ese sentido, se ha descrito que altos niveles de butirato y propionato, se asocian a resistencias al bloqueo de CTLA-4, inducen la diferenciación periférica de las LTreg a través de la modificación epigenética del

locus FoxP3, disminución de la activación de CD⁺ y LT efector. Estos metabolitos se encontraron asociados a una mayor supervivencia durante el tratamiento con ac-anti-PD-1. A su vez, también se ha demostrado un efecto del butirato en el aumento de la expresión de IFN- γ y granzima B en las LT CD⁺ (29,30).

Cuando se realiza el bloqueo de CTLA-4 en algunos tipos de cánceres, se evidenció que se estimula la liberación de IL-12. Este efecto es dependiente de TLR 2 y 4, y está relacionado con el efecto anti-tumoral(8). En contraste con esto, la vigilancia inmunológica frente a un tumor puede verse perjudicada por la inflamación, generada por los mismos comensales intestinales, a partir de TLR 5 e IL-6. Así, se describió que los ligandos de los distintos comensales pueden modular directamente, y de forma positiva o negativa, a la inmunidad innata antitumoral(8).

En referencia a la inmunidad adaptativa, las respuestas inmunitarias ejercidas contra los comensales intestinales pueden ser perjudiciales o beneficiosas para el huésped. Esto va a depender de los péptidos involucrados(29).

En cuanto a las respuestas beneficiosas, algunos comensales están relacionados con la infiltración y supervivencia de los LT CD⁺, la capacidad de estimular a las LT helper y LB, y son responsables de la formación de estructuras linfoides terciarias en algunos lechos tumorales(8).

Algunos MO permiten la unión de péptidos bacterianos a MCH I y II, logrando así el reconocimiento del tumor, y la eliminación del mismo por parte de los linfocitos(8).

Como hemos mencionado anteriormente, la inmunoterapia ha sido estudiada con un enfoque especial en los ligandos PD-L1. Sin embargo, se han analizado aspectos relacionados con el segundo ligando, PD-L2. El mismo, se sobreexpresa ante la presencia de disbiosis; y junto a este, aumenta la expresión de su receptor, molécula de guía repulsiva B (RGMB), en los LT CD⁺, desactivándolos(8,33). Esto explicaría uno de los mecanismos de resistencia de los cánceres al bloqueo de PD-L1. Entonces, se plantea que el bloqueo de PD-L1 y RGMB podría restaurar los efectos anticancerígenos de la inmunoterapia. La MI tendría influencia en este contexto, dado que uno de los MO que la componen, *Oprabacillus cateniformis*, tiene la capacidad de regular negativamente el sistema PD-L2/RGMB en

experimentos preclínicos, lo que conlleva a estudiar la posibilidad de desarrollar probióticos inmunoestimulantes, que interactúen en esa vía(8).

Además de las interacciones de la MI con el SI, ésta tiene un estrecho vínculo con el tumor. Existen bacterias intratumorales, aunque en menor proporción en comparación con las CT(29). A pesar de la presencia de estos MO, son pocos aquellos que causan cáncer directamente, pero existen muchos otros, llamados “cómplices” que promueven la carcinogénesis de diferentes maneras, pero que por sí mismos son incapaces de generar cáncer(29).

La MI regula diversas funciones a través de la inmunomodulación. Los mecanismos microbianos pueden alterar componentes no hematopoyéticos y hematopoyéticos de la barrera epitelial intestinal, modular actividades de los órganos linfoides y regular el TME. Además, la disfunción de la barrera intestinal puede inducir la translocación de metabolitos microbianos que contribuyen a la infiltración tumoral. Esto genera una desviación de la MI local o translocación de metabolitos microbianos que, a su vez, moviliza a las CDs hacia y fuera del GALT contribuyendo a la infiltración en el lecho tumoral por LT auxiliares o citotóxicas activadas(29).

Efectos de la Microbiota Intestinal en el TME:

La microbiota intratumoral (MIT) tiene un rol dual, por un lado es capaz de suprimir la inmunidad antitumoral local como por ejemplo, la mutagénesis, inflamación, quimioresistencia, proliferación tumoral y metástasis; a su vez, puede inducir tolerancia a través de la unión a los PRRs y TILs, como también proporcionar efectos inmunoestimuladores por parte de bacterias o sus antígenos intratumorales. (34)

La MI puede influir en neoplasias tanto intraintestinales como extraintestinales.

Se encuentran en estudio los efectos de los componentes secretorios de la MI en el TME. Un ejemplo de esto son las vesículas de membrana externa que pueden reprogramar el TME hacia un patrón pro-Th1. Por otra parte, la administración de antibióticos afecta la producción de especies reactivas del oxígeno reduciéndola, y disminuye la capacidad para mediar la genotoxicidad temprana del tumor(29,34).

Modulación de la microbiota:

Se ha observado a través de diferentes estudios que la composición de la MI tiene una relación con la respuesta al tratamiento. En base a esta relación se dividieron a la MI en dos grupos, uno que favoreció la respuesta al tratamiento (conformado por *Actinobacteria* y *Lachnospiraceae*) y otro grupo conformado por bacterias desfavorables (*Bacteroidetes* y *Proteobacteria*). Este estudio respalda el papel crucial que tiene la MI en la respuesta a las ICB(35–37).

Con respecto a la dieta existen compuestos específicos como lo son la inulina, mucina, otros que favorecen los resultados de la inmunoterapia(8,29,38).

En cuanto al uso de antibióticos, hay evidencia contradictoria ya que pueden reducir la respuesta a la inmunoterapia al inhibir la MI, o mejorar su eficacia al aumentar la expresión de PD-1 y al eliminar la microbiota intratumoral. La eliminación de la microbiota intratumoral puede controlar procesos inflamatorios tumorales, reducir la proliferación celular o transformar un TME tolerogénico en uno inmunogénico(8,29,36,37,39).

El TMF es un método que se utiliza para modular la MI y parece ser prometedor en la inmunoterapia. Ensayos clínicos en curso sugieren que el TMF de donantes que responden a la inmunoterapia puede mejorar la respuesta inmune antitumoral y potencialmente las respuestas clínicas(29). A pesar de resultados prometedores, el TMF presenta desafíos, como la necesidad de seleccionar cuidadosamente a los donantes y el potencial de variabilidad en la composición de la MI(8,37,40).

Se demostró que el TMF modificó significativamente la composición microbiana en los pacientes, en quienes se observó además cambios en poblaciones inmunes relevantes (aumento de los LT CD8+ y disminución de los LTreg), lo que se correlacionó con una respuesta clínica significativa. Tras el tratamiento, se detectaron niveles elevados de varias citocinas, indicando un aumento de la activación inmunológica(40,41).

Desafíos:

Las diversas investigaciones sobre la MI han brindado evidencia controvertida de la

relación de los comensales y el cáncer. Como mencionamos anteriormente, muchos de los MO son cómplices, y otros benefician a la inmunidad antitumoral(29) .

Existe una brecha entre las observaciones clínicas, y la ejecución de las mismas. Se han descubierto diversas formas de modular la MI en modelos de inmunoterapia, que aún no se han logrado traducir en intervenciones terapéuticas para humanos(29).

Muchos de los inconvenientes que fueron planteados en el siglo XX, como la contaminación, o la irreproducibilidad, continúan siendo desafíos para el planteo de diagnósticos, pronósticos y terapias del cáncer, basado en los distintos comensales. Por esto, es importante lograr una mejor comprensión de la influencia de los MO en el cáncer, dado que esto permitiría descubrir otras herramientas para mejorar la atención de los pacientes(29).

En las distintas investigaciones se utilizan ratones de laboratorio, que poseen una MI combinada por la de animales y humanos, la cual posee varias limitaciones en comparación a la realidad(42).

Por otro lado, como fueron desarrolladas anteriormente en esta revisión, la resistencia a la inmunoterapia es otro de los desafíos de la oncología, y objeto de investigaciones y ensayos clínicos.

Dado los complejos mecanismos de resistencias, causados por los distintos factores que ya fueron descritos, su implementación mediante un enfoque simple aún no ha sido posible(43).

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

En esta revisión hemos visto implicada a la MI en la regulación de muchos procesos fisiológicos, tanto a nivel gastrointestinal como en tejidos distantes. Del análisis de la bibliografía concluimos que: ésta tiene la capacidad de regular de diversas formas al SI, tanto a través de sus comensales, como por medio de los productos o desechos de estos.

En nuestra opinión, el estudio de la MI en relación con la inmunoterapia contra el cáncer ha abierto nuevas puertas en el área de la investigación. Durante esta

revisión hemos estudiado cómo los MO que habitan la misma pueden influir en la respuesta del SI frente al tratamiento con los bloqueadores de punto de control inmunológico.

Destacamos la importancia de una MI en homeostasis para su buena colaboración con este tipo de tratamiento, pero esto a su vez sigue siendo una problemática, ya que existe una gran variación interindividual.

Esta área sigue siendo un enigma, por lo tanto al día de hoy sigue estando en investigación. Esto se debe a que todavía no hay estudios concluyentes sobre cómo podemos modular de forma precisa la MI para obtener mejores resultados en los esquemas terapéuticos. Pero es importante impulsar la investigación transicional, para poder emprender ensayos clínicos con bases moleculares y celulares sólidas que nos ayuden a comprender las claves de una MI que auxilie el tratamiento de manera efectiva. Si bien, resaltamos problemas que habrá que sortear, como la dificultad en estudiar la composición de la MI, actualmente hay avances como el estudio genético, aunque aún no se la puede identificar totalmente.

Como consideraciones finales, resaltamos que la relación entre la MI y los ICB contra el cáncer es sumamente compleja, pero también ofrece nuevas oportunidades para la mejoría de los pacientes oncológicos. Queda claro que la personalización de los tratamientos oncológicos es de suma importancia.

Al finalizar esta revisión bibliográfica entendimos que aún queda mucho por estudiar y enigmas que resolver en relación a la MI y su vínculo con la inmunidad, proponemos en un futuro profundizar sobre el vínculo que tiene la MI con los Ltex, ya que como vimos, estos tienen un papel importante en la resistencia a los ICB. Al día de hoy, no contamos con material bibliográfico que logre dilucidar su comportamiento frente a las diferentes variedades de MI.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 23 de mayo de 2024]. 4 de febrero: Día mundial contra el cáncer. Disponible en:
<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/4-febrero-dia-mundial-contra-cancer>
2. ¿Qué es el cáncer? [Internet]. 1980 [citado 23 de mayo de 2024]. Disponible en:
<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
3. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 1 de enero de 2022;12(1):31-46.
4. Sharma P, Goswami S, Raychaudhuri D, Siddiqui BA, Singh P, Nagarajan A, et al. Immune checkpoint therapy—current perspectives and future directions. *Cell.* abril de 2023;186(8):1652-69.
5. Definición de respuesta inmunitaria - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado 23 de mayo de 2024]. Disponible en:
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/respuesta-inmunitaria>
6. Reyes SJ, González KB, Rodríguez C, Navarrete-Muñoz C, Salazar AP, Villagra A, et al. Cancer immunotherapy: an update. *Rev Médica Chile.* julio de 2020;148(7):970-82.
7. Abbott M, Ustoyev Y. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. *Semin Oncol Nurs.* 1 de octubre de 2019;35(5):150923.
8. Routy B, Jackson T, Mählmann L, Baumgartner CK, Blaser M, Byrd A, et al. Melanoma and microbiota: Current understanding and future directions. *Cancer Cell.* enero de 2024;42(1):16-34.
9. Garza-Velasco R, Garza-Manero SP, Perea-Mejía LM. Microbiota intestinal: aliada fundamental del organismo humano. *Gut microbiota: our fundamental allied.* *Educ Quím.* 13 de enero de 2021;32(1):10-9.
10. Hill M, Segovia M, Russo S, Girotti MR, Rabinovich GA. The Paradoxical Roles of Inflammation during PD-1 Blockade in Cancer. *Trends Immunol.* noviembre de 2020;41(11):982-93.
11. Russo S, Segovia M, Hill M. Respuesta inmune: de la Fisiología a la Medicina. [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2024]. Disponible en:
<https://www.studocu.com/latam/document/universidad-de-la-republica/hemato-inmuno-sangre/capitulo-russo-segovia-hill-final/101467519>
12. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología Celular y Molecular* [Internet]. Harcourt Brace de Espana, S.A.; 2003. Disponible en:
<https://books.google.com.uy/books?id=NQJMKgAACAAJ>
13. Reyes Martín E, Prieto Martín A, Díaz Martín D, Álvarez-Mon Soto M. Inmunidad innata e inmunidad adaptativa. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 1 de marzo de 2013;11(28):1760-7.
14. Li F, Wang Y, Chen D, Du Y. Nanoparticle-Based Immunotherapy for Reversing T-Cell Exhaustion. *Int J Mol Sci.* 1 de febrero de 2024;25(3):1396.
15. Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity.* 25 de julio de 2013;39(1):1-10.
16. Lambert LJ, Romero C, Sheffler DJ, Celeridad M, Cosford NDP, Tautz L. Assessing Cellular Target Engagement by SHP2 (PTPN11) Phosphatase Inhibitors. *J Vis Exp JoVE* [Internet]. 17 de julio de 2020;(161). Disponible en:
<https://research.ebsco.com/linkprocessor/plink?id=ffc29b43-5b2a-3bc4-b2bd-23f9bef76989>
17. Immune Checkpoint Inhibitors - NCI [Internet]. 2019 [citado 30 de septiembre de 2024]. Disponible en:

- <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/checkpoint-inhibitors>
18. Definition of CTLA-4 - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. 2011 [citado 30 de septiembre de 2024]. Disponible en:
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/ctla-4>
 19. Cárdenas-Oyarzo AM, Bocchieri-Oyarce PA, Méndez-Laport CR, Zolezzi JM, Ríos JA, Cárdenas-Oyarzo AM, et al. La inhibición de los puntos de control inmunológico, una terapia en evolución: remembranza del Premio Nobel de Medicina 2018. *Rev Médica Chile*. enero de 2022;150(1):93-9.
 20. Zander R, Cui W. Exhausted CD8+ T cells face a developmental fork in the road. *Trends Immunol*. 1 de abril de 2023;44(4):276-86.
 21. Koh CH, Lee S, Kwak M, Kim BS, Chung Y. CD8 T-cell subsets: heterogeneity, functions, and therapeutic potential. *Exp Mol Med*. noviembre de 2023;55(11):2287-99.
 22. Mellman I, Chen DS, Powles T, Turley SJ. The cancer-immunity cycle: Indication, genotype, and immunotype. *Immunity*. 10 de octubre de 2023;56(10):2188-205.
 23. Molinero Muñoz M, Zamora Barrios MD, Martínez Sesmero JM. Efectividad y seguridad de inhibidores de puntos de control inmunitario en pacientes excluidos de ensayos clínicos. *Rev OFIL*. diciembre de 2020;30(4):325-8.
 24. Pulgar Andrade AA, Carvallo Ruiz DE, Martínez Núñez EN, Pulgar Andrade AA, Carvallo Ruiz DE, Martínez Núñez EN. MECANISMOS DE EVASIÓN TUMORAL A LA RESPUESTA INMUNE. *Rev Científica Cienc Médica*. 2022;25(2):157-67.
 25. Sharma P, Siddiqui BA, Anandhan S, Yadav SS, Subudhi SK, Gao J, et al. The Next Decade of Immune Checkpoint Therapy. *Cancer Discov*. 1 de abril de 2021;11(4):838-57.
 26. Giuseppe Privitera, Nitish Rana, Franco Scaldaferri, Alessandro Armuzzi, Theresa T. Pizarro. Novel Insights Into the Interactions Between the Gut Microbiome, Inflammasomes, and Gasdermins During Colorectal Cancer. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 1 de enero de 2022;11. Disponible en:
<https://research.ebsco.com/linkprocessor/plink?id=6f60f742-afb3-3d60-82c1-b69052b1c514>
 27. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract - A role beyond infection. *Nat Rev Urol*. enero de 2015;12(2):81-90.
 28. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol Hepatol*. 1 de agosto de 2021;44(7):519-35.
 29. Sepich-Poore GD, Zitvogel L, Straussman R, Hasty J, Wargo JA, Knight R. The microbiome and human cancer. *Science*. marzo de 2021;371(6536).
 30. Matson V, Chervin CS, Gajewski TF. Cancer and the Microbiome—Influence of the Commensal Microbiota on Cancer, Immune Responses, and Immunotherapy. *Gastroenterology*. 1 de enero de 2021;160(2):600-13.
 31. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutr Hosp*. 3 de mayo de 2007;22:14-9.
 32. Guarner F, Malagelada J. La flora bacteriana del tracto digestivo. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:1-5.
 33. de León J, Pareja A. Inmunología del cáncer I: bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral. (Spanish): *Revista Horizonte Médico*. *Rev Horiz Méd*. julio de 2018;18(3):80-9.
 34. Gori S, Inno A, Belluomini L, Bocus P, Bisoffi Z, Russo A, et al. Gut microbiota and cancer: How gut microbiota modulates activity, efficacy and toxicity of antitumoral therapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. noviembre de 2019;143:139-47.
 35. Lin-Yong Zhao, Jia-Xin Mei, Gang Yu, Lei Lei, Wei-Han Zhang, Kai Liu, et al. Role of the gut microbiota in anticancer therapy: from molecular mechanisms to clinical applications. *Signal Transduct Target Ther*. 1 de mayo de 2023;8(1):1-27.
 36. Wu M, Bai J, Ma C, Wei J, Du X. The Role of Gut Microbiota in Tumor Immunotherapy. *J*

Immunol Res. 26 de agosto de 2021;1-12.

37. Xie Y, Liu F. The role of the gut microbiota in tumor, immunity, and immunotherapy. *Front Immunol*. 5 de junio de 2024;15:1410928.
38. Zhao H, Zhang W, Lu Y, Dong Y, He Z, Zhen H, et al. Inosine enhances the efficacy of immune-checkpoint inhibitors in advanced solid tumors: A randomized, controlled, Phase 2 study. *Cancer Med*. 2024;13(17):e70143.
39. Pinato DJ, Howlett S, Ottaviani D, Urus H, Patel A, Mineo T, et al. Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. diciembre de 2019;5(12):1774-8.
40. Xin Li, Yongcheng Song. Proteolysis-targeting chimera (PROTAC) for targeted protein degradation and cancer therapy. *J Hematol Oncol*. 1 de mayo de 2020;13(1):1-14.
41. Chambers L, Grencewicz D, Spakowicz D. From poo to promise: Fecal microbiota transplants support immunotherapy re-sensitization in solid tumors. *Cell Host Microbe*. 14 de agosto de 2024;32(8):1217-8.
42. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*. junio de 2020;30(6):492-506.
43. Pérez-Ruiz E, Melero I, Kopecka J, Sarmiento-Ribeiro AB, García-Aranda M, De Las Rivas J. Cancer immunotherapy resistance based on immune checkpoints inhibitors: Targets, biomarkers, and remedies. *Drug Resist Updat [Internet]*. 1 de diciembre de 2020;53. Disponible en:
<https://research.ebsco.com/linkprocessor/plink?id=257d7820-6fe8-381a-86c5-f7bcde66f079>