



MICROBIOMA Y DESARROLLO FARMACÉUTICO

Iván Sanz García

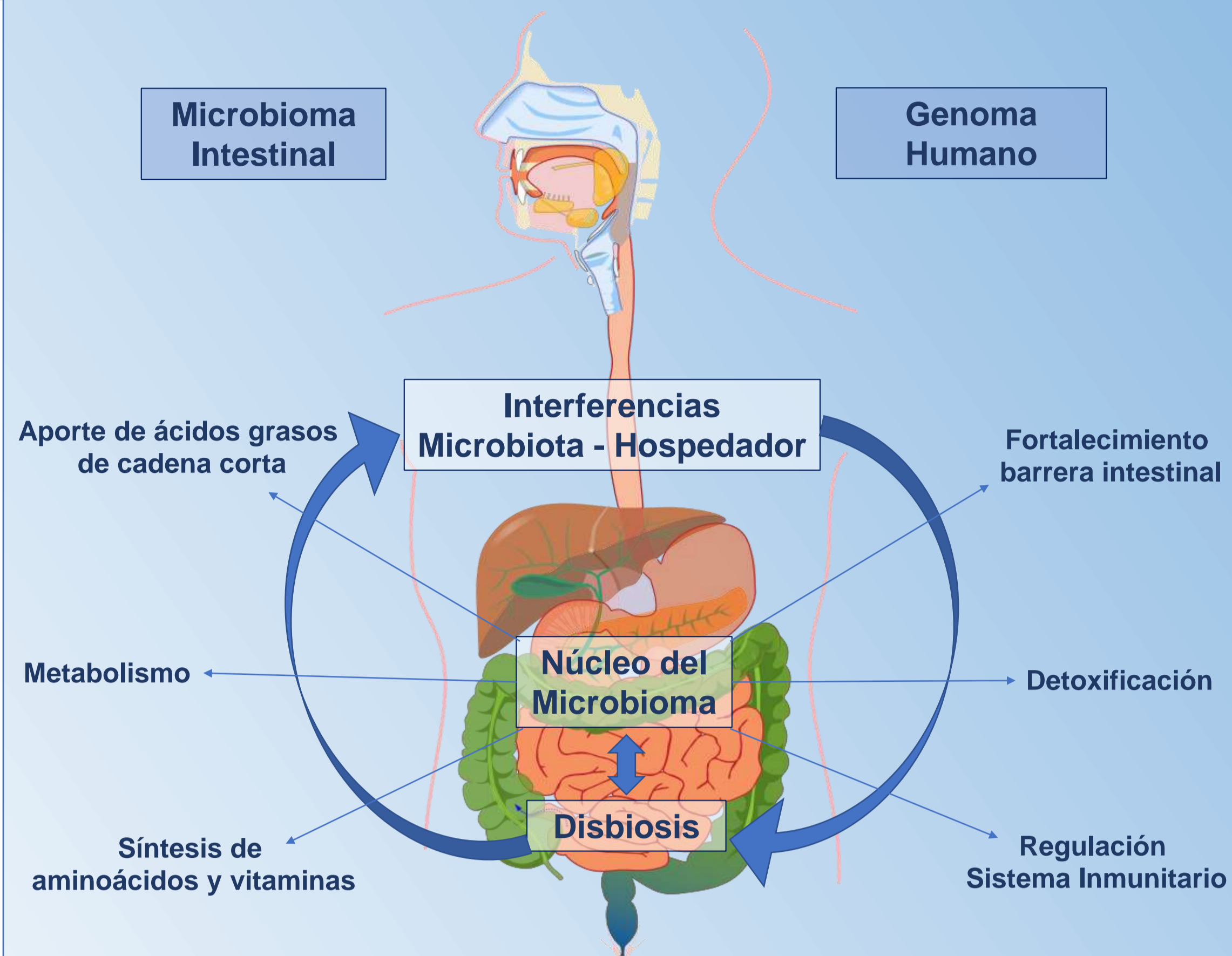
Trabajo de Fin de Grado. Junio de 2019.

INTRODUCCIÓN

El término microbioma humano hace referencia a la población total de microorganismos con sus genes y metabolitos que colonizan el cuerpo humano. Estas comunidades tienen un comportamiento simbiótico y mutualista con las células humanas y son imprescindibles para el correcto funcionamiento de nuestro organismo, ya que aportan determinadas capacidades de las que carecemos intrínsecamente. Por ello, se puede considerar como el último órgano del cuerpo humano desde el punto de vista fisiológico, siendo imprescindible para la vida y ejerciendo gran influencia tanto en la salud como en la enfermedad.

OBJETIVOS

- Proporcionar una visión holística del concepto de microbioma, describiendo para ello las funciones que desempeña en el organismo, los factores que influyen en su composición, la evolución a lo largo de la vida del individuo y su papel en la salud y en la enfermedad.
- Analizar la actividad moduladora del microbioma en la inmunidad del cáncer, tanto en el microambiente tumoral como en el sistema inmunitario del paciente en las distintas fases del proceso carcinogénico.
- Describir la influencia del microbioma en la eficacia de distintos tratamientos oncológicos, discutiendo los mecanismos implicados en esta actividad.



METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica de artículos científicos procedentes de diversas fuentes y bases de datos. Los criterios de inclusión han sido el año de publicación y el contenido de los mismos, así como el idioma (inglés y castellano).



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Microbioma como modulador en la inmunidad del cáncer

El microbioma puede modificar la actividad tumoricida realizada por las células T. La administración de antibióticos redujo la eficacia de la terapia de transferencia adoptiva de linfocitos T en varios modelos de cáncer desarrollados en ratones.

El microbioma tumoral

Las interacciones entre el microbioma del tumor y la inmunidad local frente al mismo pueden ejemplificarse en *Fusobacterium nucleatum*, especie bacteriana que es comensal de la microbiota oral y que está vinculada a patologías como el adenocarcinoma de colon, constituyendo un biomarcador de la enfermedad. Dicha bacteria inhibe la actividad citotóxica de las células NK y la actividad de los linfocitos T, y por tanto su capacidad para matar a las células tumorales.

Relación entre microbioma y la eficacia de la terapia oncológica

- Agentes basados en Platino: Oxaliplatino. El microbioma intestinal potencia la generación de especies reactivas de oxígeno por las células supresoras de origen mieloide presentes en el tumor vía TLR4 en el tratamiento con Oxaliplatino, conduciendo a la regresión tumoral. El tratamiento con antibióticos de amplio espectro disminuye la respuesta a la inmunoterapia. (Figura 1).
- Agentes alquilantes del ADN. La Ciclofosfamida daña el epitelio intestinal, afectando a su función de barrera, permitiendo la translocación bacteriana al torrente sanguíneo. La translocación de ciertas bacterias Gram positivas al bazo y nódulos linfoides mesentéricos incrementa la relación células Th1 y Th17 / células T reguladoras, lo que favorece la regresión tumoral. (Figura 2).
- Inhibidores de puntos de control inmunitario. La eficacia del tratamiento oncológico con anticuerpos anti PD-1 y anti CTLA-4 es modulada por determinadas especies del microbioma comensal del organismo, influyendo en la maduración de las células dendríticas y potenciando así la actividad del sistema inmunitario frente al tumor. (Figura 3).

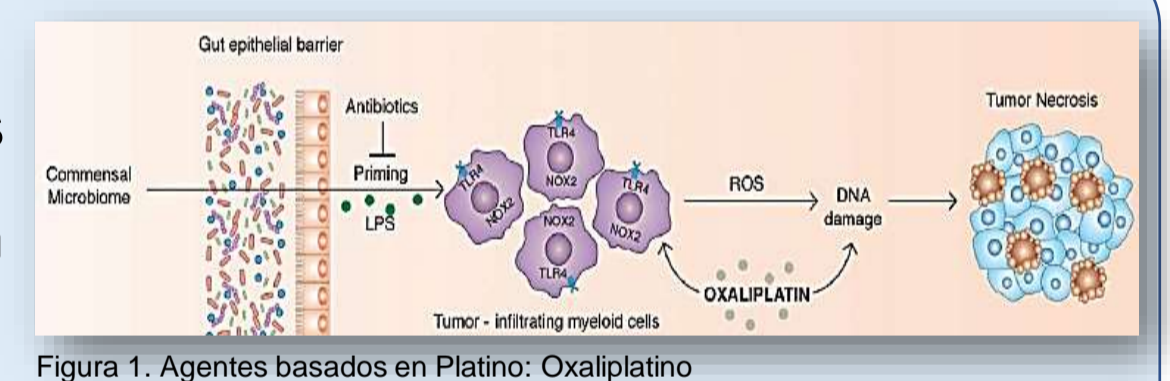


Figura 1. Agentes basados en Platino: Oxaliplatino

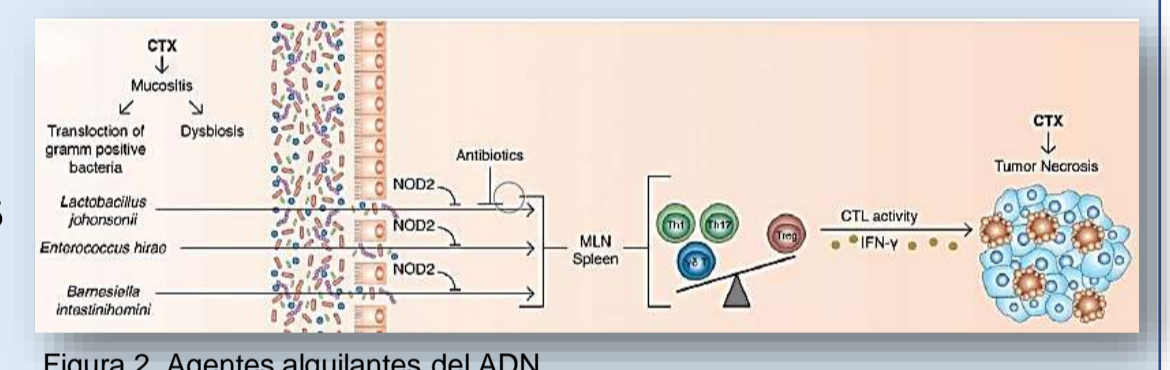


Figura 2. Agentes alquilantes del ADN.

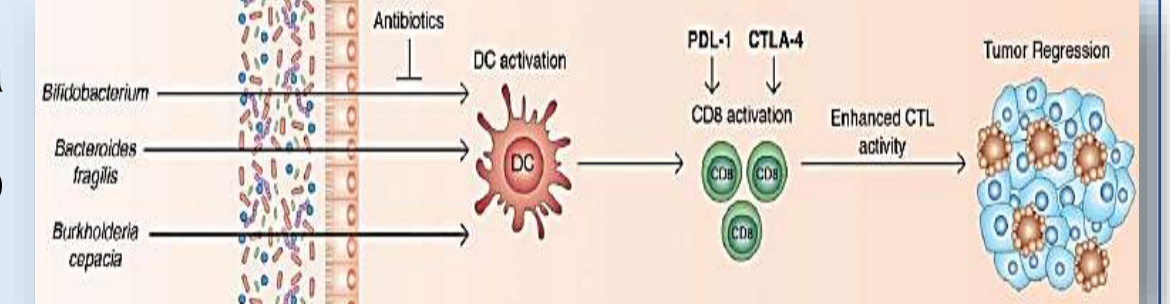


Figura 3. Inhibidores de punto de control inmunitario.

Posibilidades de empleo de bacterias como parte del tratamiento antitumoral

La participación de bacterias en la respuesta antitumoral implica el desarrollo de un conjunto de acciones en la localización del tumor. Entre ellas se encuentran su actuación como vectores para la liberación de sustancias tumoricidas, contribuir a la producción de citocinas en el tejido tumoral y estimular el sistema inmunitario del individuo. (Figura 4).

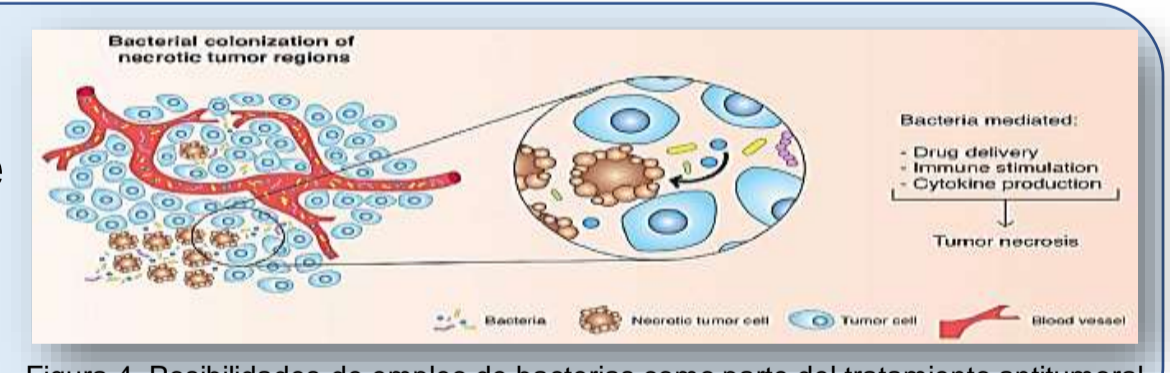


Figura 4. Posibilidades de empleo de bacterias como parte del tratamiento antitumoral.

CONCLUSIONES

- Las funciones del microbioma en el organismo tienen un profundo impacto en nuestro estado de salud y en la respuesta que el sistema inmunitario puede ofrecer tanto a nivel local como sistémico a distintas patologías, así como en el aumento o disminución de la eficacia de fármacos administrados para el tratamiento de la enfermedad.
- Las alteraciones del microbioma debidas a factores ambientales, exposición a antibióticos, procesos infecciosos o estrés, entre otros, pueden inducir efectos a corto, medio y largo plazo en la fisiología del individuo, lo que puede contribuir al desarrollo de gran variedad de trastornos.
- Las diferencias en la composición del microbioma de la población podrán ser empleadas en la implementación de estrategias de estratificación, investigación de biomarcadores de riesgo, diagnóstico y pronóstico de diversas patologías, así como en el diseño de programas terapéuticos personalizados que tengan como base la modulación del microbioma.
- El conocimiento de las funciones que desempeña el microbioma tumoral en la conformación del microambiente del tumor a nivel inmunitario, metabólico y farmacológico podrá aprovecharse para lograr una mejor respuesta a diferentes tratamientos oncológicos existentes y venideros, lo que representa un notable desafío.

BIBLIOGRAFÍA REPRESENTATIVA

- Cantón R, Del Campo R, Mira A, Monsó E. Informe Anticipando Microbioma. Fundación Instituto Roche. 2018. Disponible en www.institutoroche.es
- Baquero F, Nombela C. The microbiome as a human organ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2012; 18 (4): 2-4.
- Nombela C. Microbiota y microbioma: ¿El último órgano del cuerpo humano?. Revista profesional de formación continuada Aula de la Farmacia. Abril de 2018; 14 (125): 20-25.
- Bashiardes S, Tuganbaev T, Federici S, Elinav E. The microbiome in anti-cancer therapy. Seminars in Immunology. 2017; 32 (8): 74-81.