

Analysis of the gut microbiota: an emerging source of biomarkers for immune checkpoint blockade therapy in advanced non-small cell lung cancer

Feiyu Zhang¹; Macarena Ferrero^{1,2,3}; Ning Dong¹; Giuseppe D'Auria^{4,5}; Mariana Reyes-Prieto^{4,6}; Alejandro Herreros-Pomares^{1,3}; Silvia Calabuig-Fariñas^{1,2,3,7}; Elena Duréndez^{1,2,3}; Francisco Aparisi⁸; Ana Blasco^{2,3,9}; Clara García⁹; Carlos Camps^{1,2,3,9,10}; Eloisa Jantus-Lewintre^{1,2,3,11*}; Rafael Sirera^{2,3,11*}

¹Molecular Oncology Laboratory, Fundación Investigación, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain; ²Unidad Mixta TRIAL, Centro Investigación Príncipe Felipe-Fundación Investigación, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain; ³Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer, CIBERONC, Madrid, Spain; ⁴Sequencing and Bioinformatics Service, Fundació per al Foment de la Investigació Sanitària i Biomèdica de la Comunitat Valenciana, FISABIO, Valencia, Spain; ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Madrid, Spain; ⁶Evolutionary Genetics, Institute for Integrative Systems Biology, University of Valencia and Spanish Research Council, Valencia, Spain; ⁷Department of Pathology, Universitat de València, Valencia, Spain; ⁸Department of Medical Oncology, Hospital General de Requena, Valencia, Spain; ⁹Department of Medical Oncology, Hospital General Universitario de Valencia, 46014 Valencia, Spain; ¹⁰Department of Medicine, Universitat de València, Valencia, Spain; ¹¹Department of Biotechnology, Universitat Politècnica de València, Valencia, Spain

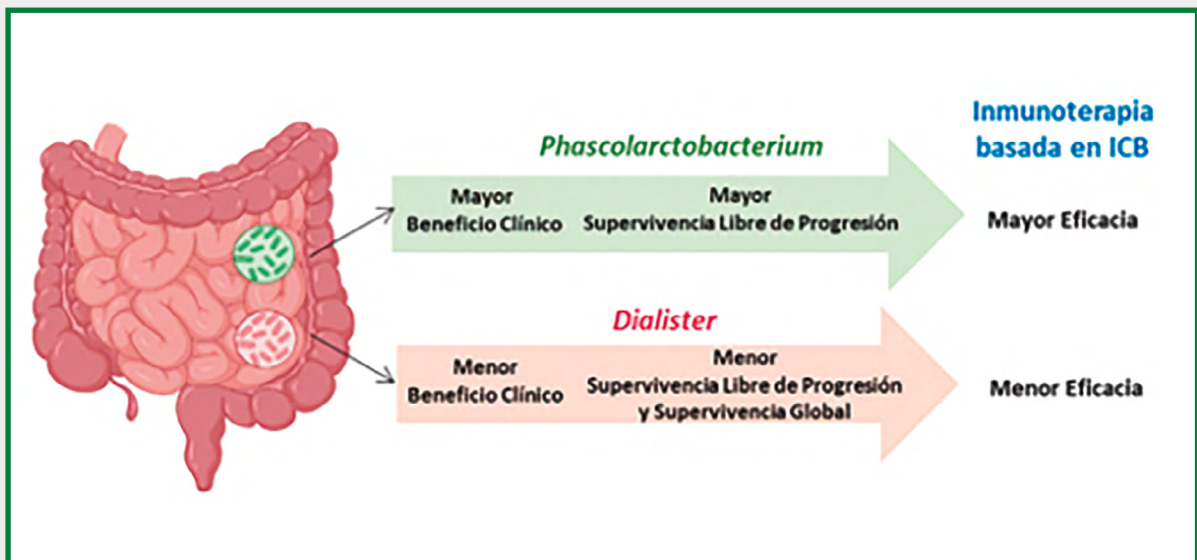
doi: 10.3390/cancers13112514

En las últimas décadas, la modulación de la respuesta inmune ha emergido como una potente opción terapéutica contra el cáncer. En este sentido, el bloqueo de los puntos de control inmunes (ICB) y, concretamente, el bloqueo del eje PD1/PD-L1 se ha convertido en un nuevo estándar de tratamiento para diferentes tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). De hecho, son numerosos los estudios que demuestran un mayor beneficio clínico en términos de respuesta y supervivencia en comparación con terapias convencionales como la quimioterapia y las terapias dirigidas. Sin embargo, a pesar de los grandes avances en la clínica, todavía son muchos los pacientes refractarios a estas inmunoterapias y, por tanto, la identificación de aquellos pacientes susceptibles de presentar beneficio clínico es crucial a la hora de orientar las decisiones terapéuticas.

El intestino humano alberga trillones de microorganismos, que en su conjunto reciben el nombre de microbiota intestinal. Recientemente, se ha demostrado la importancia de la microbiota intestinal en la modulación de las respuestas inmunes. En este escenario, la eficacia terapéutica de la inmunoterapia basada en ICB puede verse influenciada por la microbiota intestinal y, además, se ha demostrado que su composición puede predecir la respuesta a la inmunoterapia en pacientes oncológicos.

El presente estudio planteó como objetivo principal la caracterización de la microbiota intestinal en pacientes con CPNM avanzado tratados con ICB con el fin de establecer una mayor comprensión del papel de la microbiota como biomarcador en inmunoterapia. Para ello, se secuenció la región variable del gen del RNA ribosomal 16S, específica de cada microorganismo, en muestras fecales de 69 pacientes con CPNM avanzado que iniciaban ICB en monoterapia (nivolumab, pembrolizumab

o atezolizumab). A partir de los datos de secuenciación, se obtuvieron un total de 851 taxones, y a nivel de género, *Bacteroides* fue el género detectado con mayor frecuencia. Además, se comparó la diversidad y la composición de la microbiota intestinal entre los pacientes que presentaban beneficio clínico (respuesta parcial, respuesta completa o enfermedad estable que dura más de 6 meses) y aquellos que experimentaron progresión de enfermedad (progresión de enfermedad o enfermedad estable que dura menos de 6 meses), y se evaluó la correlación de diversos géneros taxonómicos con indicadores de supervivencia. En cuanto a la diversidad, nuestros datos revelaron que el uso de antibióticos y el desarrollo de toxicidad dermatológica inmunorrelacionada estaban asociados con una menor diversidad de la microbiota basal. Sin embargo, el uso de antibióticos no se relacionó con una menor eficacia terapéutica del ICB en nuestra cohorte de pacientes. Por otra parte, el análisis de composición de la microbiota intestinal evidenció que los géneros bacterianos *Phascolarctobacterium* y *Dialister*, gramnegativos pertenecientes al filo *Firmicutes*, representaban potenciales biomarcadores predictivo/pronósticos. Particularmente, la mayor abundancia de *Phascolarctobacterium* correlacionó con mayor beneficio clínico y supervivencia libre de progresión (SLP), mientras que la mayor frecuencia de *Dialister* fue asociada con progresión de la enfermedad y con una SLP y supervivencia global reducidas.



POR MACARENA FERRERO, FEIYU ZHANG Y ELOÍSA JANTUS.
Hospital General Universitario de Valencia

