

Influencia de los metabolitos microbianos en la función de las células T en el microambiente tumoral

DOI: 10.5281/zenodo.15828628

García-Espada, C. Chocue-Tumbo, B. Medina-Ortega, M.A.

"Influencia de los metabolitos microbianos en la función de las células T en el microambiente tumoral"

SANUM 2025, 9(3) 88-93

AUTORES

Camilo García Espada

M.D- Egresado, Universidad Libre seccional Cali, Colombia. <https://orcid.org/0009-0006-2309-4865>

Bernardo Chocue Tumbo

Fga- Universidad del Cauca, Colombia.

Marco Antonio Medina

Ortega M.D- Especialista en Cirugía General, Universidad del Cauca, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-5047-5229>

Autor de Correspondencia:

Camilo García Espada

 camilogarciaespada@gmail.com

Tipo de artículo:

Artículo de revisión

Sección:

Medicina General e Inmunología

F. recepción: 07-04-2025

F. aceptación: 16-06-2025

DOI: 10.5281/zenodo.15828628

Resumen

La interacción entre el microbioma y el sistema inmunológico ha emergido como un componente clave en la fisiopatología del cáncer y en la eficacia de las terapias inmunológicas. Esta revisión reflexiona sobre el papel de los metabolitos microbianos, especialmente los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), en la modulación de la función de las células T dentro del microambiente tumoral. Se realizó una búsqueda sistemática de literatura en bases como PubMed, Nature y Medline, analizando artículos relevantes publicados en los últimos años. Los hallazgos sugieren que la disbiosis intestinal disminuye la producción de AGCC, lo cual compromete la eficacia de las células T citotóxicas y la respuesta antitumoral. Además, se destaca la influencia del microbioma sobre la respuesta antiviral y la efectividad de inmunoterapias, como el bloqueo de puntos de control. Las conclusiones apuntan a la necesidad de estrategias personalizadas que integren probióticos, prebióticos y trasplante de microbiota fecal (FMT) para optimizar la inmunidad y los resultados clínicos en pacientes oncológicos. Esta revisión propone que la manipulación dirigida del microbioma representa una vía terapéutica prometedora en la inmunooncología moderna.

Palabras clave:

Microbiota;

Linfocitos T;

Disbiosis;

Inmunoterapia;

Cáncer.

Influence of microbial metabolites on T cell function in the tumor microenvironment

Abstract

The interaction between the microbiome and the immune system has emerged as a key factor in cancer pathophysiology and the effectiveness of immunotherapies. This article reflects on the role of microbial metabolites—particularly short-chain fatty acids (SCFAs)—in modulating T cell function within the tumor microenvironment. A systematic literature review was conducted using databases such as PubMed, Nature, and Medline, focusing on relevant publications from recent years. Findings indicate that gut dysbiosis reduces SCFA production, impairing cytotoxic T cell activity and antitumor responses. Moreover, the microbiome significantly influences antiviral immunity and the success of immunotherapies, including immune checkpoint blockade. The conclusions underscore the need for personalized strategies involving probiotics, prebiotics, and fecal microbiota transplantation (FMT) to enhance immune performance and clinical outcomes in oncology. This review proposes that targeted microbiome modulation represents a promising therapeutic avenue in modern immuno-oncology.

Key words:

Microbiota;
T-Lymphocytes;
Dysbiosis;
Immunotherapy;
Neoplasms.

Introducción

La interacción entre el microbioma y el sistema inmunológico se ha consolidado como un campo crucial en la investigación del cáncer. La disbiosis, definida como un desequilibrio en las comunidades microbianas que residen en nuestro organismo, puede afectar significativamente la eficacia de las células T, componentes esenciales en la respuesta inmunitaria antitumoral (1,2). En individuos con disbiosis, la producción alterada de metabolitos beneficiosos, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), puede reducir la capacidad de reconocimiento y eliminación de células cancerosas por parte de las células T. Por lo tanto, un microbioma saludable es esencial tanto para la homeostasis inmunológica como para potenciar las terapias inmunológicas (1,3).

Metodología

Este artículo se basa en una revisión de literatura estructurada como reflexión al tema de metabolitos microbianos en la función de las células T en el microambiente tumoral, donde se analizan estudios recientes sobre la relación entre el microbioma y la función de las células T en el contexto del microambiente tumoral. Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de publicaciones científicas relevantes en NATURE, Pubmed y Medline que abordaran la disbiosis y su impacto en la respuesta inmunitaria frente al cáncer. Los hallazgos se organizaron en secciones temáticas, permitiendo una comprensión clara de cómo la disbiosis del microbioma influye en la eficacia de las células T y las implicaciones para la inmunoterapia.

Resultados

El microbioma humano, formado por una vasta comunidad de bacterias, virus, hongos y protozoos, influye directamente en múltiples funciones fisiológicas, incluida la regulación inmunitaria. Factores externos como una dieta inadecuada o el uso excesivo de antibióticos pueden causar disbiosis, provocando consecuencias negativas sobre la salud, incluyendo la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes e infecciones, así como la progresión tumoral (1-3). La disbiosis puede reducir la producción de metabolitos esenciales, especialmente los AGCC, cruciales para el correcto funcionamiento de las células T frente a las células tumorales (2,4,5). Actualmente, se investiga cómo estas interacciones pueden aprovecharse para desarrollar tratamientos oncológicos

novedosos, representando una prometedora área terapéutica personalizada (2,4,6).

Los AGCC, particularmente acetato, propionato y butirato, son producto de la fermentación bacteriana de fibras en el intestino y desempeñan funciones inmunomoduladoras esenciales. El butirato, por ejemplo, favorece la diferenciación de células T CD4+ en células T reguladoras (Tregs), indispensables para mantener la tolerancia inmunológica y prevenir la autoinmunidad (1-4). Durante la disbiosis, la disminución de AGCC perjudica la activación y eficacia de las células T citotóxicas CD8+, esenciales para combatir tumores. Modelos animales muestran que la reducción en los niveles de butirato se correlaciona con una respuesta inmunitaria debilitada y menor control tumoral (1,7,8). Además, un aumento desproporcionado de Tregs puede suprimir la función de células T efectoras, comprometiendo la eliminación tumoral y reduciendo la eficacia de tratamientos inmunológicos (1,2,7-9).

Más allá del impacto directo sobre las células T, la disbiosis afecta ampliamente al sistema inmunológico, incluyendo la acumulación de metabolitos nocivos, como el lactato, que inhiben la función antitumoral de las células T, acelerando la progresión tumoral (1,7,9,10). Investigaciones recientes revelan que la eficacia de terapias inmunológicas como el bloqueo de puntos de control depende significativamente de la composición bacteriana intestinal. Bacterias como *Bacteroides fragilis* potencian la activación inmunitaria necesaria para estas terapias. En su ausencia, la respuesta inmunológica y las tasas de éxito terapéutico disminuyen notablemente (1,2,6,11).

La influencia del microbioma no se limita a la respuesta antitumoral, sino que también es crucial en la respuesta antiviral. La disbiosis puede alterar la homeostasis intestinal y debilitar la respuesta inmunitaria mediada por células T, especialmente las células T gamma delta ($\gamma\delta$), aumentando así la vulnerabilidad a infecciones virales (1,3). Estas células, ubicadas principalmente en mucosas intestinales, son moduladas por metabolitos microbianos, lo cual sugiere que una manipulación adecuada del microbioma podría optimizar la resistencia antiviral y mejorar la inmunidad general (1-3).

El microambiente tumoral (MET) es una red compleja de células tumorales, inmunitarias, fibroblastos y componentes de matriz extracelular. Las interacciones entre el microbioma y el MET son bidireccionales; mientras las células tumorales pueden modificar el entorno a su favor, la composición microbiana puede verse alterada por condiciones específicas del MET, favoreciendo la disbiosis y reduciendo la eficacia inmunitaria (1-3). Restaurar un microbioma saludable podría romper este ciclo

negativo, mejorando significativamente la actividad inmunitaria antitumoral. Modelos animales han mostrado que la introducción de bacterias beneficiosas fortalece las células T y mejora la eficacia de tratamientos contra el cáncer (1,12,13).

Dada la variabilidad interindividual del microbioma, los tratamientos personalizados resultan esenciales. Pacientes con una mayor diversidad microbiana responden mejor a inmunoterapias como los inhibidores de puntos de control (2,3,12,14,15). La transferencia de microbiota fecal (FMT), proveniente de donantes saludables, ha demostrado mejorar significativamente la respuesta inmunitaria en pacientes con melanoma tratados con inmunoterapia, sugiriendo que la manipulación intencional del microbioma puede mejorar considerablemente las tasas de respuesta al tratamiento (12,16,17). Herramientas como la metagenómica y metabolómica permiten identificar perfiles microbianos específicos asociados a mejores respuestas terapéuticas, como en

el caso de la terapia CAR-T para la leucemia. Estos perfiles microbianos ofrecen biomarcadores potenciales para predecir qué pacientes responderán mejor a ciertos tratamientos inmunológicos (2,3,12,16). La identificación y aplicación terapéutica de metabolitos específicos, como el butirato, podrían ser estrategias prometedoras para mejorar la eficacia inmunológica en el tratamiento del cáncer mediante prebióticos (2,3,12,14,15). **Ver Tabla No.1.**

Integrar el conocimiento del microbioma en el diseño de inmunoterapias puede marcar un avance significativo en oncología. El desarrollo de probióticos y prebióticos específicos podría constituir una estrategia complementaria efectiva, mejorando la composición microbiana y potenciando la respuesta inmune antitumoral (2,3,20,21). La combinación de estos tratamientos con terapias inmunológicas existentes podría optimizar significativamente los resultados clínicos (2,3,21,22).

Tabla No.1: La integración del microbioma en la patogénesis viral. (Original por los autores).

DEFINICIÓN GENERAL	ANÁLISIS	REFERENCIA
Relación microbioma-respuesta immune	El microbioma intestinal influye en la respuesta inmunitaria, afectando tanto la activación como la regulación de las células T en la patogénesis viral.	(1,3)
Disbiosis y homeostasis intestinal	La disbiosis altera la homeostasis intestinal, afectando la producción de metabolitos y la función de las células inmunitarias, disminuyendo la capacidad de respuesta a infecciones virales.	(1, 2)
Influencia en la gravedad de infecciones	Cambios en la composición del microbioma pueden aumentar la gravedad de infecciones virales al alterar la respuesta inmunitaria mediada por células T $\gamma\delta$ y células T CD4+.	(1,3)
Células T gamma delta ($\gamma\delta$)	Estas células, ubicadas en la mucosa intestinal, son sensibles a señales del microbioma y pueden ser moduladas por metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC).	(2, 4)
Función de los AGCC	Los AGCC, producidos por la fermentación de fibras, regulan la función de las células T, promoviendo la diferenciación y activación de las células T $\gamma\delta$ y CD8+.	(5, 6)
Respuesta inmunitaria	Un microbioma equilibrado promueve una respuesta inmunitaria robusta, mientras que la disbiosis puede resultar en una activación inadecuada de células T $\gamma\delta$, reduciendo la eficacia de la respuesta.	(3, 7)
Susceptibilidad a infecciones virales	La disbiosis aumenta la susceptibilidad a infecciones virales al comprometer la respuesta inmunitaria efectiva y favorecer un estado proinflamatorio.	(1, 8)
Microorganismos beneficiosos	Ciertos microorganismos, como <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> , pueden modular la respuesta antiviral, mejorando la capacidad del sistema inmunológico para combatir virus.	(1,9,10)
Estrategia terapéutica	La manipulación del microbioma, a través de probióticos o tratamientos de trasplante de microbiota (FMT), se presenta como una estrategia para mejorar la resistencia a infecciones virales.	(13, 14)
Investigación futura	Se necesita más investigación para comprender las interacciones específicas entre microbioma y células T, así como el desarrollo de biomarcadores para guiar tratamientos personalizados.	(13, 14)

Discusión

Los hallazgos presentados destacan significativamente el papel fundamental del microbioma en la regulación inmunológica, especialmente mediante metabolitos específicos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), cruciales para la eficiencia de las células T tanto en contextos tumorales como en infecciones virales. No obstante, existen limitaciones notables derivadas de la heterogeneidad poblacional y metodológica en los estudios revisados, lo que dificulta extrapolar estos resultados. Esto sugiere preguntas abiertas respecto a la identificación precisa de biomarcadores útiles para tratamientos personalizados. Las implicaciones prácticas y teóricas recalcan la importancia de futuras investigaciones enfocadas en intervenciones microbiológicas dirigidas a optimizar respuestas inmunitarias específicas.

Discussion

The findings presented underscore the fundamental role of the microbiome in immune regulation, particularly through specific metabolites such as short-chain fatty acids (SCFAs), which are crucial for T cell efficiency in both tumor environments and viral infections. Nevertheless, significant limitations arise from population and methodological heterogeneity across the reviewed studies, which hinder the generalization of these results. These findings raise critical questions regarding the precise identification of biomarkers for personalized therapies. Both practical and theoretical implications highlight the urgent need for future research focused on targeted microbiological interventions to optimize specific immune responses in oncological and infectious disease contexts.

Conclusión

El microbioma humano desempeña un papel esencial en la función inmunológica, principalmente a través de metabolitos como los AGCC, que regulan la actividad y eficacia de las células T frente a tumores e infecciones virales. La disbiosis interrumpe esta interacción, disminuyendo la efectividad de terapias inmunológicas y aumentando la vulnerabilidad a enfermedades. Por tanto, las estrategias terapéuticas futuras deben orientarse hacia enfoques personalizados, tales como prebióticos, probióticos y trasplantes de microbiota fecal (FMT), capaces de modular selectivamente el microbioma. Investigaciones adicionales en mecanismos moleculares y celulares son esenciales para

desarrollar tratamientos más específicos y efectivos en oncología e infecciones virales.

Conclusion

The human microbiome plays an essential role in immune function, mainly through metabolites such as SCFAs, which regulate T cell activity and efficacy against tumors and viral infections. Dysbiosis disrupts this interaction, reducing the effectiveness of immunotherapies and increasing susceptibility to disease. Therefore, future therapeutic strategies should prioritize personalized approaches, including the use of prebiotics, probiotics, and fecal microbiota transplantation (FMT), to selectively modulate the microbiome. Further research into molecular and cellular mechanisms is crucial for the development of more precise and effective treatments in oncology and viral infections.

Publicación

Este artículo no ha sido presentado en forma de comunicación oral o escrita en ningún congreso o jornada científica.

Financiación

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero para la realización de la investigación ni para la publicación del presente artículo.

Derechos y permisos

Se han gestionado las reimpresiones y permisos correspondientes con la revista SANUM científico-sanitaria.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que la investigación se llevó a cabo sin vínculos comerciales o financieros que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Declaración sobre Inteligencias Artificial Generativa

Los autores declaran que no se utilizó ninguna herramienta de inteligencia artificial generativa durante la concepción, redacción, análisis o edición de este manuscrito. Todo el contenido, incluyendo el desarrollo conceptual, la estructura editorial y la redacción final, fue elaborado exclusivamente por los autores humanos. Esta declaración se realiza en cumplimiento con las directrices establecidas por Nature, Elsevier, Springer, ICMJE y COPE.

Declaración de contribuciones de autoría

CGE: Conceptualización del tema, análisis inmunológico del microambiente tumoral, redacción del borrador original, integración de literatura sobre inmunometabolismo, supervisión general del manuscrito.

BCT: Búsqueda bibliográfica, revisión crítica de literatura microbiológica y metabólica, curación de datos, apoyo en redacción de secciones sobre interacción microbiota-células T.

MAMO: Análisis clínico de implicaciones terapéuticas, contextualización en oncología quirúrgica, validación de contenido biomédico, revisión final y edición del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. DiPalma MP, Blattman JN. The impact of microbiome dysbiosis on T cell function within the tumor microenvironment (TME). *Front Cell Dev Biol.* 2023 Mar 17;11:1141215. doi: 10.3389/fcell.2023.1141215. PMID: 37009485; PMCID: PMC10063789.
2. Liu X, Hoft DF, Peng G. Tumor microenvironment metabolites directing T cell differentiation and function. *Trends Immunol.* 2022 Feb;43(2):132-147. doi: 10.1016/j.it.2021.12.004. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34973923; PMCID: PMC8810659.
3. Fakharian F, Thirugnanam S, Welsh DA, Kim WK, Rappaport J, Bittinger K, Rout N. The Role of Gut Dysbiosis in the Loss of Intestinal Immune Cell Functions and Viral Pathogenesis. *Microorganisms.* 2023 Jul 21;11(7):1849. doi: 10.3390/microorganisms11071849. PMID: 37513022; PMCID: PMC10384393.
4. Fakharian F, Asgari B., Nabavi-Rad A., Sadeghi A., Soleimani N., Yadegar A., Zali M.R. The interplay between Helicobacter pylori and the gut microbiota: An emerging driver influencing the immune system homeostasis and gastric carcinogenesis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:953718. doi: 10.3389/fcimb.2022.953718.
5. Durack J., Lynch S.V. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *J. Exp. Med.* 2019;216:20–40. doi: 10.1084/jem.20180448.
6. Pascale A., Marchesi N., Govoni S., Coppola A., Gazzarruso C. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: New insights into old diseases. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2019;49:1–5. doi: 10.1016/j.coph.2019.03.011.
7. Wilkins L.J., Monga M., Miller A.W. Defining dysbiosis for a cluster of chronic diseases. *Sci. Rep.* 2019;9:12918. doi: 10.1038/s41598-019-49452-y.
8. Clerbaux L.-A., Filipovska J., Muñoz A., Petrillo M., Coecke S., Amorim M.-J., Grenga L. Mechanisms Leading to Gut Dysbiosis in COVID-19: Current Evidence and Uncertainties Based on Adverse Outcome Pathways. *J. Clin. Med.* 2022;11:5400. doi: 10.3390/jcm11185400.
9. DeGruttola A.K., Low D., Mizoguchi A., Mizoguchi E. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016;22:1137–1150. doi: 10.1097/MIB.0000000000000750.
10. Zhang X., Pan Z. Influence of microbiota on immuni-
- ty and immunotherapy for gastric and esophageal cancers. *Gastroenterol. Rep.* 2020;8:206–214. doi: 10.1093/gastro/goaa014.
11. den Besten G., van Eunen K., Groen A.K., Venema K., Reijngoud D.J., Bakker B.M. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid Res.* 2013;54:2325–2340. doi: 10.1194/jlr.R036012.
12. Harrington K.J., Burtness B., Greil R., Soulières D., Tahara M., de Castro G. Jr., Psyri A., Brana I., Basté N., Neupane P., Bratland Å., Fuereder T., Hughes BGM, Mesia R., Ngampaphaiboon N., Rordorf T., Wan Ishak WZ, Lin J., Gumuscu B., Swaby RF., Rischin D. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *J Clin Oncol.* 2023 Feb 1;41(4):790–802. doi: 10.1200/JCO.21.02508. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36219809; PMCID: PMC9902012.
13. Ferrere G., Alou M. T., Liu P., Goubet A. G., Fidelle M., Kepp O., et al. (2021). Ketogenic diet and ketone bodies enhance the anticancer effects of PD-1 blockade. *JCI Insight* 6, e145207. 10.1172/JCI.INSIGHT.145207
14. Finlay D. K., Rosenzweig E., Sinclair L. V., Carmen F. C., Hukelmann J. L., Rolf J., et al. (2012). PDK1 regulation of mTOR and hypoxia-inducible factor 1 integrate metabolism and migration of CD8+ T cells. *J. Exp. Med.* 209, 2441–2453. 10.1084/JEM.20112607
15. Freilich S., Kreimer A., Borenstein E., Yosef N., Sharan R., Gophna U., et al. (2009). Metabolic-network-driven analysis of bacterial ecological strategies. *Genome Biol.* 10, R61–R68. 10.1186/gb-2009-10-6-r61
16. Ahmadzadeh M., Johnson L. A., Heemskerk B., Wunderlich J. R., Dudley M. E., White D. E., et al. (2009). Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood* 114, 1537–1544. 10.1182/BLOOD-2008-12-195792
17. Al-Shibli K. I., Donnem T., Al-Saad S., Persson M., Bremnes R. M., Busund L. T. (2008). Prognostic effect of epithelial and stromal lymphocyte infiltration in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 14, 5220–5227. 10.1158/1078-0432.CCR-08-0133
18. Lindahl L. M., Wilerslev-Olsen A., Gjerdrum L. M. R., Nielsen P. R., Blümel E., Rittig A. H., et al. (2019). Antibiotics inhibit tumor and disease activity in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 134, 1072–1083. 10.1182/BLOOD.2018888107
19. Liu C., Chapman N. M., Karmaus P. W. F., Zeng H., Chi H. (2015). mTOR and metabolic regulation of conventional and regulatory T cells. *J. Leukoc. Biol.* 97, 837–847. 10.1189/JLB.2RI0814-408R
20. Lundin K. U., Scarpanti V., Omholt H., Hofgaard P. O., Yagita H., Grandien A., et al. (2004). CD4+ T cells kill Id+ B-lymphoma cells: FasLigand-fas interaction is dominant in vitro but is redundant in vivo. *Cancer Immunol. Immunother.* 53, 1135–1145. 10.1007/s00262-004-0538-4
21. Spencer C. N., Gopalakrishnan V., McQuade J., Andrews M. C., Helmink B., Khan M. A. W., et al. (2019). Abstract 2838: The gut microbiome (GM) and immunotherapy response are influenced by host lifestyle factors. *Cancer Res.* 79, 2838. 10.1158/1538-7445.AM2019-2838
22. Statovci D., Aguilera M., MacSharry J., Melgar S. (2017). The impact of Western diet and nutrients on the microbiota and immune response at mucosal interfaces. *Front. Immunol.* 8, 838. 10.3389/fimmu.2017.00838