

# O Impacto da Microbiota Intestinal em Oncologia

## *The Impact of the Gut Microbiota in Oncology*

Hamanda Nery Lopes<sup>1,2</sup>, Catarina Alves Costa Silva<sup>3</sup>, Carolina de Sá<sup>2</sup>, Maria Luísa Mathias Machado<sup>4</sup>, Clarissa Mathias<sup>1,2</sup>, Carolina Alves Costa Silva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Oncoclínicas&Co; <sup>2</sup>Oncoclínicas Salvador - Hospital Santa Izabel; <sup>3</sup>Hospital Geral Roberto Santos; <sup>4</sup>Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Salvador, Bahia, Brasil

Cancer has become one of the leading causes of death worldwide since the second half of the 20<sup>th</sup> century, with increasing incidence and mortality, particularly among young individuals. Despite this, advances in oncologic therapies, notably immunotherapy, have significantly improved treatment outcomes. Immunotherapy aims to modulate the immune response against tumors, yet its efficacy is strongly influenced by the tumor microenvironment. This review explores the rationale for developing diagnostic tools for intestinal dysbiosis and strategies for modulating the microbiota to enhance cancer immunotherapy outcomes. Intrinsic and extrinsic factors—including genetics, microbial exposures, and the gut microbiota—play a key role in shaping anti-tumor immunity. Recent studies highlight the importance of intestinal barrier function and microbiome composition in regulating immune homeostasis. Evidence includes the negative impact of antibiotics on immunotherapy outcomes, microbiota analysis via metagenomic sequencing, murine models demonstrating causality, and early clinical trials on microbiota manipulation strategies such as fecal microbiota transplantation, probiotics, prebiotics, dietary interventions, and biotherapeutics. Understanding the role of the gut microbiota opens promising avenues for the development of complementary therapies and biomarkers in cancer care, with the goal of improving patient outcomes through microbiome-targeted interventions.

**Keywords:** Cancer; Microbiota; Treatment.

O câncer se tornou uma das principais causas de morte no mundo desde a segunda metade do século XX, com aumento da incidência e mortalidade, inclusive em indivíduos jovens. Paralelamente, avanços terapêuticos, especialmente na imunoterapia, transformaram o tratamento oncológico ao modular a resposta imune contra os tumores. A eficácia dessas terapias, no entanto, depende fortemente do microambiente tumoral. Esta revisão aborda o racional para o desenvolvimento de testes diagnósticos de disbiose intestinal e o uso de estratégias de modulação da microbiota intestinal como forma de potencializar os efeitos da imunoterapia em pacientes com câncer. Fatores intrínsecos e extrínsecos, como genética, agentes infecciosos, exposição a antibióticos e composição da microbiota, influenciam diretamente a imunidade antitumoral. Evidências recentes destacam o papel da microbiota e da barreira intestinal na homeostase imunológica. Observam-se impactos negativos dos antibióticos sobre a eficácia da imunoterapia, associação entre composição da microbiota e desfechos clínicos, modelos murinos que demonstram relação causal e estudos clínicos promissores de intervenções como transplante de microbiota fecal, uso de prebióticos, dieta e produtos bioterapêuticos vivos. A compreensão dos mecanismos que envolvem a microbiota intestinal representa uma promissora fronteira para o desenvolvimento de biomarcadores e terapias complementares que aumentem a eficácia dos tratamentos oncológicos.

**Palavras-chave:** Câncer; Microbiota; Tratamento.

### Correspondence addresses:

Dra. Carolina Alves Costa Silva  
carolina.asilva@medicos.  
oncoclinicas.com

Received: December 18, 2024

Revised: February 20, 2025

Accepted: March 5, 2025

Published: March 31, 2025

### Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding:** This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

### Copyright

© 2025 by Santa Casa  
de Misericórdia da Bahia.  
All rights reserved.  
e-ISSN: 2764-2089  
ISSN: 2526-5563

O câncer se tornou uma das principais causas de morte mundiais a partir da segunda metade do século XX,<sup>1</sup> com aumento da incidência e mortalidade em indivíduos jovens.<sup>2</sup> Felizmente, o aumento global da incidência de câncer tem sido acompanhado por avanços na terapia oncológica.<sup>3</sup> Neste contexto, a imunoterapia revolucionou o tratamento dos indivíduos com câncer.<sup>3</sup> Trata-se de diferentes modalidades de tratamento que visa modular a resposta imunológica contra o câncer, como o uso de drogas que bloqueiam pontos de verificação imunológicos. O microambiente tumoral desempenha um papel crítico na eficácia dessas terapias. Por exemplo, a resposta é reduzida se o microambiente tumoral exclui fisicamente linfócitos T citotóxicos (tumores de tipo "desertos imunológicos" ou imuno-excluídos) ou apresenta infiltrado imunossupressor (ex.: células com perfil de exaustão ou células regulatórias que inativam linfócitos T funcionais).<sup>4</sup> Estudos que levam à melhor compreensão dos fatores que regulam o microambiente tumoral abre caminhos para o desenvolvimento de biomarcadores e terapias complementares para potencializar os tratamentos de imunoterapia.<sup>5</sup>

Diversos fatores intrínsecos e extrínsecos, como genética, exposição à luz solar, agentes infecciosos e farmacológicos, e microbiota interagem para determinar o equilíbrio entre fatores que favorecem ou inibem a imunidade contra o câncer.<sup>4,6</sup> Evidências crescentes mostram a importância da fisiologia da barreira intestinal e da composição da microbiota na regulação da homeostase e vigilância imune do hospedeiro baseados em quatro conceitos fundamentais. Primeiro, o impacto deletério dos antibióticos nos desfechos de pacientes com tumores sólidos<sup>7-9</sup> ou hematológicos<sup>10,11</sup> tratados com estratégias de imunoterapia. Segundo, o uso de técnicas de análise da microbiota, principalmente por sequenciamento por metagenômica *shotgun*, permitiu demonstrar a associação entre a composição da microbiota e os resultados de indivíduos com câncer.<sup>12,13</sup> Terceiro,

modelos murinos permitiram a demonstração de relação causal entre a composição da microbiota intestinal e os desfechos clínicos da imunoterapia.<sup>14-16</sup> Por final, estudos clínicos mostraram resultados promissores da manipulação da microbiota intestinal.<sup>17-22</sup> As intervenções de manipulação da microbiota intestinal incluem o transplante de microbiota fecal, o uso de produtos bioterapêuticos vivos, prebióticos, dieta e medicamentos, todas com o objetivo de restaurar uma flora intestinal mais saudável e imunogênica e melhorar a eficácia dos tratamentos anticancerígenos.<sup>8</sup>

Nesta revisão, exploramos o racional de desenvolvimento de testes diagnósticos para disbiose intestinal e do uso de estratégias baseadas na modulação da microbiota para melhorar os resultados terapêuticos em pacientes com câncer.

## **Nós Somos um Meta-Organismo: Definição de Microbiota Humano e Disbiose**

Imagine seu corpo não como um indivíduo isolado, mas como um ecossistema vivo, onde trilhões de microrganismos — bactérias, vírus, fungos e outros — coexistem em harmonia com suas células.<sup>23</sup> Juntos, formamos um meta-organismo, uma parceria essencial para a saúde. Nesta seção, explicamos o que é a microbiota humana, seu papel vital e como seu desequilíbrio (disbiose) pode impactar o corpo inteiro.

A microbiota é uma comunidade diversa de microrganismos que coloniza nosso corpo, especialmente o intestino, onde se concentra 70% desses "habitantes invisíveis".<sup>24</sup> Ela inclui bactérias, de domínio mais abundante, além de arqueias, vírus, fungos e protozoários, em menor quantidade, mas igualmente importantes.<sup>25,26</sup> Cada pessoa tem uma microbiota única, como uma "impressão digital microbiana". Sua composição é moldada principalmente pela dieta — fibras alimentam bactérias benéficas; estilo de vida — estresse, sono, atividade física; ambiente — exposição a animais, poluição,

higiene; comorbidades e uso de medicamentos – antibióticos podem "desequilibrar" o sistema,<sup>27</sup> e a genética tem menos influência do que se imaginava.<sup>28</sup>

A microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na saúde humana. Ela age como um órgão invisível, influenciando desde a digestão até a imunidade.<sup>29,30</sup> Atua como barreira protetora, mantém a integridade do intestino, evitando que toxinas e patógenos entrem na corrente sanguínea. Favorece o desenvolvimento das respostas imunes, "treinando" as células de defesa para distinguir amigos de invasores.<sup>29,30</sup> Ainda mais, possui funções metabólicas importantes, participando da síntese e transformação de hormônios e vitaminas essenciais (ex.: B12, K) e garante a absorção de nutrientes inacessíveis na dieta.<sup>31</sup> Participa ainda do metabolismo de medicamentos (ex.: quimioterápicos). A microbiota ainda produz neurotransmissores (ex.: serotonina) que afetam humor e sono, pelo eixo intestino-cérebro.

A disbiose intestinal ocorre quando há um desequilíbrio na microbiota, como: redução da diversidade microbiana, com menos "espécies" de micróbios, aumento de micróbios prejudiciais (ex.: *Enterocloster* spp.) e/ou diminuição de micróbios benéficos (ex.: *Akkermansia muciniphila*). Pode-se fazer uma analogia da microbiota com um ambiente de floresta. Uma floresta equilibrado (eubiose) possui plantas variadas (micróbios bons), solo fértil (nutrientes), sem pragas (patógenos). Uma floresta desequilibrada (disbiose) possui plantas morrendo ou queimadas (perda de diversidade), ervas daninhas dominando (micróbios prejudiciais), solo intoxicado (inflamação).

Causas comuns de disbiose incluem dieta pobre em fibras e rica em industrializados, uso excessivo de antibióticos, uso inadequado de probióticos, estresse crônico e doenças inflamatórias (ex.: diabetes, obesidade, câncer). A disbiose intestinal pode afetar a homeostase do hospedeiro, impactando funções metabólicas intestinais, a imunidade e a integridade das

mucosas.<sup>29,32-34</sup> O desequilíbrio microbiano não afeta apenas o intestino, sendo associado a um amplo espectro de doenças extra-intestinais, incluindo distúrbios metabólicos, neuropsiquiátricos, autoimunes e até mesmo o câncer.<sup>32</sup> Está associado a doenças intestinais, como síndrome do intestino irritável, doença de Crohn; doenças metabólicas, como obesidade, diabetes tipo 2; doenças autoimunes, como artrite reumatoide, esclerose múltipla; transtornos mentais, como ansiedade, depressão; e câncer. Alguns micróbios podem promover inflamação crônica, facilitando o surgimento de tumores.

Entender a microbiota e a disbiose ajuda a desenvolver intervenções personalizadas, explicar por que e como certas doenças estão ligadas ao intestino, usar sua modulação para melhorar os resultados, e evitar o uso indiscriminado de antibióticos.

### Técnicas de Análise da Microbiota Intestinal

Para estudar a microbiota, cientistas utilizam técnicas modernas que revelam quem são esses microrganismos, como interagem e quais funções exercem. As principais tecnologias usadas hoje são técnicas de sequenciamento, técnicas baseadas em células ou em microbiologia tradicional.<sup>35</sup>

O sequenciamento do gene 16S rRNA identifica microrganismos analisando um gene específico, o 16S rRNA, que funciona como um "código de barras" único para cada grupo de bactérias. Permite uma identificação rápida dos os microrganismos em famílias ou gêneros (ex.: *Lactobacillus*) com custo acessível, ideal para estudos iniciais ou com orçamento limitado. Entretanto, apresenta resolução limitada em nível de espécie, pois nem sempre diferencia espécies muito parecidas, não detecta micróbios desconhecidos, como vírus, fungos ou bactérias não cultiváveis em laboratório.

O sequenciamento por metagenômica *shotgun* permite avaliar o retrato microbiano completo.<sup>25,36,37</sup> Esta técnica sequencia todo o

DNA presente na amostra, sem focar em genes específicos. É como tirar uma foto de alta resolução de todos os microrganismos e suas funções. Permite a identificação mais precisa de espécies e até cepas bacterianas (ex.: *Escherichia coli* ST131) e análise funcional, revela quais genes relacionados a mecanismos moleculares estão presentes, como genes de resistência a antibióticos. Entretanto, trata-se de técnica complexa e de alto custo: requer equipamentos avançados e maior poder computacional e depende de bancos de dados robustos para interpretação.

Podemos também lançar mão de técnicas baseadas em células, que permite “contar os micróbios”. A citometria de fluxo identifica e quantifica os microrganismos marcados com corantes fluorescentes. Já o PCR quantitativo (qPCR) mede a quantidade de DNA de um micróbio específico (ex.: *Clostridioides difficile*). Estas técnicas permitem uma quantificação precisa, sendo úteis para monitorar micróbios-alvo em doenças (ex.: infecções, como no caso da pandemia de COVID-19). Mas possui foco de identificação restrito, só analisando microrganismos previamente selecionados.

Podemos também avaliar a microbiota intestinal a partir do método tradicional de cultivo microbiológico. A cultura de amostras isola microrganismos em placas de Petri com nutrientes. Esta técnica permite estudar e isolar micróbios vivos e testar ação de antibióticos, proporciona a descoberta de novas espécies, fundamental para pesquisas inovadoras. Entretanto, trata-se de um método demorado e caro e apresenta o viés de priorizar microrganismos que se adaptam a condições artificiais.

A escolha da técnica de análise depende do objetivo. O sequenciamento do 16S rRNA para um panorama geral de espécies ou validação de assinaturas já conhecidas é adequado, em quanto que, para detalhes profundos, a metagenômica *shotgun* é recomendada. Se o objetivo do trabalho é quantificar patógenos selecionados, as técnicas

de qPCR ou citometria são apropriadas. Para isolar micróbios, incluindo raros, favorecemos o método de cultura.

Essas técnicas ajudam a identificar desequilíbrios na microbiota ligados a doenças, como obesidade, diabetes, desenvolver probióticos personalizados e entender como dietas ou medicamentos afetam nossos micróbios. Em resumo, cada método é uma peça de um quebra-cabeça, e combiná-los oferece a visão mais completa desse ecossistema invisível que habita nosso corpo.

### **A Microbiota Intestinal Impacta a Vigilância Imune**

A composição da microbiota intestinal desempenha papel determinante na vigilância imune. Não só através de ação local, influenciando a integridade da barreira epitelial do intestino, mas também influencia o sistema imune de maneira sistêmica, interferindo assim, na predisposição individual a diversas doenças inflamatórias e metabólicas.<sup>28,32</sup> Nesta seção, explicamos como esses microrganismos influenciam a imunidade e como esse equilíbrio é crucial para prevenir doenças, incluindo o câncer.

Diversos estudos mostraram o efeito deletério dos antibióticos nos tratamentos de imunoterapia contra o câncer. Mecanismos subjacentes chaves desse efeito deletério foram descritos.

O uso de antibióticos de amplo-espectro leva à disbiose intestinal, caracterizada por diversidade microbiana reduzida e proliferação de espécies prejudiciais como *Enterocloster* spp. e *Hungatella hathewayi*, que afetam negativamente o metabolismo e a imunidade do hospedeiro.<sup>14,33,38</sup> A disbiose relacionada ao uso de antibióticos leva à redução da expressão da molécula de adesão celular endotelial MAdCAM-1, que desempenha um papel crucial na migração de células imunes.<sup>33</sup> O bloqueio de MAdCAM-1 já é usado como tratamento de doenças inflamatórias intestinais, facilitando a migração de linfócitos e reduzindo a inflamação

intestinal.<sup>39</sup> No contexto de disbiose intestinal, a diminuição da MAdCAM-1 permite a migração de células T regulatórias Th17 (Tr17)  $\alpha 4\beta 7+$  imunossupressoras para o microambiente tumoral, promovendo resistência tumoral.<sup>33</sup>

As bactérias comensais influenciam a cascata de desenvolvimento e diferenciação do sistema imune local do intestino, incluindo dos linfócitos T em subtipos especializados Th1, Th2, Th17 e células T regulatórias (T reg), das células apresentadoras de antígenos, respostas de células B IgA da mucosa, e células linfoides inatas. Estruturas microbianas, como lipídios ou proteínas, servem como sensores microbiológicos que ativam células imunes (ex.: LPS e outras proteínas como Amuc\_1100 de *A. muciniphila* ligam-se a receptores Toll-like)<sup>40,41</sup> e mimetizam antígenos tumorais – peptídeos da proteína TMP de *Enterococcus hirae* induzem imunidade mediada por linfócitos T CD8<sup>+</sup> via moléculas MHC-I.<sup>42,43</sup> Um estudo demonstrou que linfócitos infiltrantes de tumor e seus clones reconhecem e respondem a neoantígenos de glioblastoma e peptídeos microbianos, evidenciando mimetismo molecular e reatividade imune cruzada.<sup>44</sup>

Estes dados suportam o argumento que uma microbiota diversificada, amplia a reatividade cruzada entre antígenos microbianos e tumorais, potencializando a vigilância imune antitumoral.

A microbiota intestinal também afeta o metabolismo do indivíduo. Produz vitaminas, como riboflavina, niacina, cianocobalamina, que mantêm a função tecidual normal e a vigilância imune.<sup>45-47</sup> Produzidos por fermentação de fibras não digeríveis,<sup>23</sup> os ácidos graxos de cadeia curta são usados como fonte de energia pelas células epiteliais intestinais<sup>48</sup> e melhoram a função de linfócitos T CD8<sup>+</sup> de memória.<sup>49,50</sup> Outros metabólitos relacionados a microbiota intestinal como as poliaminas e inosinas influenciam a imunidade por células T,<sup>51,52</sup> restauram os linfócitos T residentes teciduais<sup>53</sup> e ativam linfócitos T CD8<sup>+</sup><sup>54</sup> via oxidação de ácidos graxos.

Estudos recentes mostraram que micróbios são encontrados em baixa abundância dentro

do tumor,<sup>55-63</sup> e a contaminação provavelmente ocorre por translocação pela barreira intestinal e/ou disseminação hematogênica. Choi e colaboradores mostraram que o uso de imunoterapias do tipo inibidores do ponto de controle imunológico induzem translocação microbiana até os linfonodos mesentéricos e peritumorais,<sup>64</sup> e a carga microbiana no tumor se relacionada à resposta a esses inibidores. Neste estudo, eles demonstraram que as células dendríticas funcionam como “cavalos de tróia”, transportando os micróbios até os linfonodos.<sup>64</sup> A redução da carga microbiana no tumor pelo uso de antibióticos era associada à resistência à imunoterapia. A composição da microbiota tumoral tem efeitos duelistas. A presença de *Fusobacterium nucleatum* correlaciona-se com microambiente tumoral imunossupressor em câncer colorretal<sup>65,66</sup> pulmão<sup>67</sup> e mama.<sup>68</sup> *E. coli* pks+, produtora de colibactina, está ligada à progressão do câncer colorretal.<sup>69,70</sup> Inversamente, a presença de *Escherichia* spp. intratumoral associa-se a melhor sobrevida em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas tratados com inibidores do ponto de controle imunológico.<sup>80</sup>

A modulação da microbiota visa restaurar a homeostase intestinal para melhorar a imunidade contra o câncer,<sup>8</sup> além de desenvolver intervenções direcionadas (ex.: vacinas contra neoantígenos microbianos).<sup>32,71</sup> Estudos continuam a explorar o duplo papel da microbiota – protetora versus prejudicial – no câncer, destacando a necessidade de abordagens personalizadas para otimizar os resultados terapêuticos.

## Diagnóstico de Disbiose

Yonekura e colaboradores demonstraram que o câncer desencadeia alterações anatômicas e funcionais do intestino mediadas por sinalização  $\beta$ -adrenérgica – um fenômeno denominado “ileopatia de estresse” –, caracterizado inicialmente em modelos murinos.<sup>72</sup> Pacientes com câncer apresentam marcas desta ileopatia

de estresse, representada por aumento de marcadores de permeabilidade intestinal e disbiose intestinal dominada por microrganismos tolerogênicos, como *Enterocloster* spp., quando comparados com voluntários sãos.<sup>72</sup> A disbiose, associada a alterações metabólicas, como redução de metabólitos benéficos – ácidos graxos de cadeia curta –, aumento de citocinas pró-inflamatórias e comprometimento da integridade da barreira intestinal, leva à resistência<sup>73</sup> e maior toxicidade<sup>74,75</sup> à imunoterapia.

Apesar da heterogeneidade nas assinaturas microbianas entre estudos — influenciada por fatores como variações geográficas, métodos de extração de DNA e critérios de desfecho clínico —, espécies como *Akkermansia muciniphila*, potencializadora da barreira intestinal, e *Faecalibacterium prausnitzii*, produtor de ácidos graxos de cadeia curta, destacam-se por associação consistente com melhores respostas terapêuticas em pacientes com câncer.<sup>8,76</sup> Inversamente, pacientes apresentando resistência e piores desfechos clínicos têm maior representação de espécies do gênero *Enterocloster*, *Veillonella* e *Hungatella* além de espécies orais pró-inflamatórias, como *Streptococcus* spp.<sup>8,77</sup> A padronização de biomarcadores microbianos e metabólicos em ensaios clínicos é crucial para minimizar vieses de randomização e seu potencial impacto nos resultados de ensaios clínicos.<sup>78,79</sup>

A melhor caracterização da assinatura microbiana abre caminho para o desenvolvimento de biomarcadores, como, por exemplo, a presença de *A. muciniphila*, e intervenções, com produtos bioterapêuticos vivos, capazes de reverter perfis microbianos negativos e potencializar a vigilância imune antitumoral.

### Testes Fecais

A presença de *Akkermansia muciniphila* fecal antes do início de terapia com inibidores de ponto de controle imunológico correlaciona-se com melhores resultados clínicos em pacientes

com câncer de pulmão e carcinoma de rim<sup>16,80-82</sup> Entretanto, a relação entre a abundância relativa microbiana e os desfechos terapêuticos nem sempre é linear.<sup>81</sup> Derosa e colaboradores conduziram um estudo prospectivo que demonstrou que a estratificação tricotômica da abundância de *A. muciniphila* (SGB9226) identificou melhor os pacientes com maior probabilidade de resposta ao tratamento.<sup>81</sup>

- Níveis anormais de *A. muciniphila* (categorizada como "negativa" se ausente ou "alta" se abundância relativa elevada >4,799%): associada a menor sobrevida global, microbiota intestinal imunossupressora e maior presença de material genético humano nas fezes – provável marcador de exfoliação intestinal do hospedeiro e ileopatia de estresse.<sup>80,81</sup>
- Níveis saudáveis de *A. muciniphila*: correlacionam-se com microbiota imunogênica, menor exfoliação intestinal do hospedeiro e polarização Th1 no microambiente tumoral.<sup>80,81</sup>

Outros marcadores da microbiota relevantes incluem:

- Prevalência de *Faecalibacterium prausnitzii*: bactéria produtora de butirato, com papel imunogênico.<sup>83,84</sup> Sua ausência nas fezes está ligada a piores desfechos em diversos tipos de câncer.<sup>78,83,85</sup>
- Diversidade da microbiota: a menor riqueza de genes microbianos nas fezes está associada a estados pró-inflamatórios, resistência aos tratamentos e à progressão do câncer.<sup>15,16,86</sup>
- Micro RNAs (miRNAs): cinco miRNAs fecais distintos derivados de hospedeiros foram capazes de estratificar indivíduos com e sem câncer colorretal em estudo multicêntrico.<sup>87,88</sup> Curiosamente, a intervenção dietética mediterrânea modulou miRNAs fecais pró-inflamatórios,<sup>87,89-91</sup> mostrando que a avaliação longitudinal desses miRNAs pode ajudar a avaliar as respostas das intervenções de modulação da microbiota.

Em vez de olhar para espécies individualmente, alguns grupos têm focado em desenvolver escores fecais de disbiose:

- TOPOSCORE: escore individual que integra 37 espécies prejudiciais (SIG1) e 45 benéficas (SIG2),<sup>92</sup> além da estratificação baseada na tricotomia de *A. muciniphila* SGB9226.<sup>81</sup> Pacientes com TOPOSCORE SIG1+ apresentam piores desfechos clínicos e esta assinatura está associada a vias de  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos e degradação de purinas. Inversamente, pacientes com TOPOSCORE SIG2+, relacionado a vias de poliaminas e triptofano (essenciais para função de linfócitos T), têm melhor sobrevida. A conversão do TOPOSCORE baseado inicialmente em metagenômica *shotgun* para uma versão simplificada, usando qPCR e lista reduzida de 21 bactérias clinicamente relevantes, é uma ferramenta rápida e barata com potencial para diagnosticar disbiose intestinal e selecionar pacientes para intervenções da microbiota na clínica.
- Índice de saúde do microbioma intestinal (do inglês “GMHI”): Gupta e colaboradores descreveram o escore preditivo GMHI, uma fórmula matemática biologicamente interpretável usando 50 espécies identificadas por metagenômica *shotgun*.<sup>92</sup> O GMHI foi capaz de estratificar pessoas saudáveis e doentes com acurácia de quase 74%<sup>76</sup> e pacientes com câncer de mama apresentavam baixo GMHI, indicado microbiota desfavorável, principalmente após cirurgia de mama (relato de uso de antibiótico profilático perioperatório).<sup>94</sup>

Até o momento, o GMHI não foi testado no cenário da imuno-oncologia e o TOPOSCORE requer validação prospectiva.

### Testes Sanguíneos

Pelo custo e dificuldades técnicas associadas aos testes fecais, o desenvolvimento de

marcadores sanguíneos de disbiose intestinal – substitutos dos testes fecais – é importante.

O nível de MAdCAM-1 circulante surge como um biomarcador relacionado à barreira vascular intestinal promissor. Níveis baixos correlacionam-se com uma composição da microbiota enriquecida com espécies tolerogênicas (como *Enterocloster* spp., *Veillonella* spp.) e pior prognóstico em pacientes com câncer de pulmão, renal e de bexiga.<sup>33,95</sup> A determinação MAdCAM-1 circulante por método de tipo ELISA pode orientar a seleção de pacientes passíveis de intervenções centradas na microbiota. As respostas linfocíticas contra a microbiota também podem ser potenciais biomarcadores, em que desenvolver respostas imunes contra determinados micróbios podem ser benéficas ou prejudiciais, dependendo do contexto. Por exemplo, existe evidência que *E. coli* uropatogênica está implicada na carcinogênese do câncer de bexiga.<sup>96,97</sup> Então, Goubet e colaboradores demonstraram que pacientes com câncer de bexiga que tinham títulos mais altos de IgG específico para *E. coli* uropatogênico tiveram melhores desfechos após o tratamento com imunoterapia.<sup>98</sup> Inversamente, pacientes com câncer de pulmão com altos títulos de IgG anti-*Akkermansia* experimentaram piores resultados clínicos.<sup>80</sup>

Vale frisar que estes pacientes eram mais propensos a não ter a benéfica *A. muciniphila* em sua microbiota fecal. Metabólitos circulantes específicos emergem como biomarcadores promissores para prognóstico de câncer e resposta à imunoterapia.<sup>78,99,100</sup> Estudos recentes destacam o papel do “índice de risco imunometabólico” (IMM-RI), uma assinatura metabólica derivada da abundância de ácidos graxos de cadeia curta, ácido isovalérico, e indol-3-carboxaldeído, e desaminotirosina fecais. Pacientes classificados como IMM-RI baixo (baixos escores no índice) apresentaram melhores desfechos clínicos após transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. Entretanto, estudos prospectivos são necessários para consolidar o IMM-RI como ferramenta clínica.

A disbiose intestinal é um biomarcador dinâmico com potencial para guiar estratégias em imuno-oncologia. A combinação de testes fecais (ex: metagenômica ou qPCR) e sanguíneos (ex: sMAdCAM-1, resposta linfocíticas contra microbiota) oferece uma abordagem multidimensional que pode ampliar a precisão preditiva e/ou prognóstica. Estudos futuros devem focar na validação e qualificação técnica e clínica, acessibilidade e integração desses marcadores na prática clínica.

### A Modulação da Microbiota Intestinal em Pacientes com Câncer

A microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase do organismo, influenciando processos metabólicos, imunológicos e inflamatórios.

Estudos recentes têm destacado sua relevância na modulação da resposta aos tratamentos oncológicos, tornando-se um campo emergente na oncologia de precisão (Figura 1). A interação entre a microbiota e o sistema imunológico pode impactar diretamente a eficácia e a toxicidade de terapias como quimioterapia, imunoterapia e radioterapia. As intervenções centradas na microbiota visam modular a microbiota intestinal e restaurar um perfil microbiano mais saudável e imunogênico. Nesse contexto, as principais intervenções para a modulação da microbiota incluem o uso de prebióticos, probióticos, pós-bióticos, transplante de microbiota fecal (TMF) e intervenções dietéticas. Essas estratégias têm mostrado potencial para melhorar a eficácia do tratamento oncológico e minimizar os efeitos adversos, porém, ainda existem desafios relacionados à segurança, padronização e compreensão dos mecanismos envolvidos.<sup>101</sup>

Esta seção sintetiza estratégias de modulação microbiana, mecanismos de ação e desafios clínicos, com base em evidências atuais.

### Uso de Medicamentos Concomitantes

A polifarmácia (uso excessivo de medicamentos) impacta negativamente o eixo

microbiota-câncer-imunidade. Por exemplo, antibióticos<sup>8,9,102-104</sup> e inibidores da bomba de prótons<sup>105,106</sup> estão associados à redução da eficácia de tratamentos com imunoterapia. Isso reforça a necessidade de práticas prescritivas racionais, com reavaliação periódica para suspender medicamentos sem indicação clínica clara. Quando indicados, considerar o momento de início da imunoterapia e o espectro de ação desses medicamentos.<sup>38,106</sup> Evidências recentes demonstram o efeito temporal e das classes terapêuticas do impacto negativo dos antibióticos. Uma meta-análise que incluiu 38 estudos e 11.959 pacientes com câncer tratados com inibidores de ponto de controle imunológico mostrou que efeito deletério é visto entre 60 dias antes e 42 dias após o início da imunoterapia.<sup>8</sup>

Este efeito temporal foi validado posteriormente em uma segunda meta-análise<sup>9</sup> e um estudo prospectivo.<sup>38</sup> Importante, existem diferenças por classe de terapias, seja oncológicas ou dos antibióticos. Os antibióticos comprometem a eficácia de imunoterapias e inibidores de tirosina quinase,<sup>107,108</sup> mas não de quimioterapia.<sup>109</sup> Além disso, antibióticos de espectro estreito (ex.: vancomicina e nitroimidazóis) não afetam a sobrevida<sup>38</sup> e podem eliminar microrganismos prejudiciais (ex.: *Enterocloster* spp. e *Fusobacterium nucleatum*).<sup>71,72</sup> Outros medicamentos merecem ser estudados para melhorar as recomendações de uso. Estudos pré-clínicos sugerem que  $\beta$ -bloqueadores (ex: propranolol) pode mitigar a ileopatia de estresse induzida pelo câncer, embora resultados clínicos sejam conflitantes.<sup>110-114</sup>

### Prebióticos

Os prebióticos são compostos alimentares não digeríveis que estimulam seletivamente o crescimento ou a atividade de bactérias benéficas na microbiota intestinal. Alguns prebióticos como frutooligosacarídeos, galactooligosacarídeos e inulina têm mostrado efeitos benéficos na composição da microbiota e na produção de



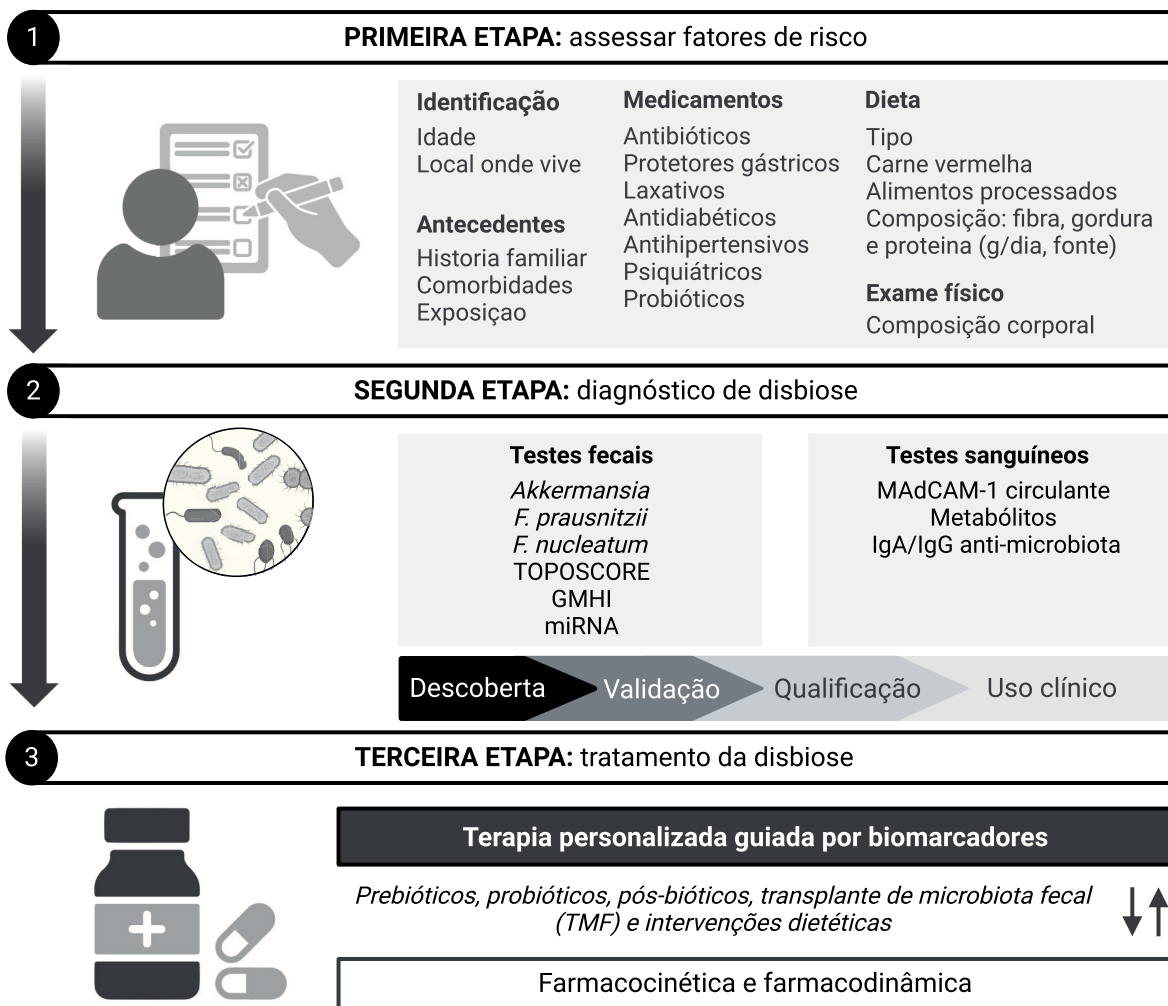
metabólitos bioativos, como ácidos graxos de cadeia curta.<sup>115,116</sup> Estudos pré-clínicos indicam que a suplementação com prebióticos pode melhorar a resposta imunológica antitumoral, além de reduzir a inflamação intestinal em pacientes submetidos à quimioterapia.<sup>117</sup> O uso do pó de camu-camu (*Myrciaria dubia*; *Myrtaceae*), fruta originária da Amazônia, como suplemento associado superou a resistência a imunoterapia em modelos murinos, com efeito mediado através

do polifenol castalagin.<sup>118</sup> Atualmente, ensaios clínicos de fase precoce (NCT05303493) avaliam o pó de camu-camu associado à imunoterapia padrão em pacientes portadores de câncer de pulmão e melanoma<sup>119</sup> e câncer renal.<sup>120,121</sup>

Pós-Bióticos

Os pós-bióticos são compostos bioativos da microbiota, englobando microrganismos

**Figura 1.** Desenvolvimento de intervenções guiadas por biomarcadores no campo da microbiota.



Ilustramos como os profissionais de saúde podem diagnosticar a disbiose intestinal e decidir quanto à necessidade modulação da microbiota antes do tratamento oncológico por meio de testes fecais ou sanguíneos. Os biomarcadores fecais incluem espécies bacterianas clinicamente relevantes (por exemplo, *Akkermansia*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Fusobacterium nucleatum*), escores fecais (por exemplo, o TOPOSCORE, o Índice de saúde do microbioma intestinal “GMHI”) e assinaturas de Micro RNAs fecais. Os biomarcadores sanguíneos incluem os níveis da molécula de adesão celular de adressina mucosa-1 (MAdCAM-1) circulante, perfis metabolômicos e IgA/IgG antimicrobiana. Após as fases de descoberta, validação e qualificação, esses biomarcadores têm o potencial de guiar intervenções de modulação da microbiota na microbiota, com avaliações farmacodinâmicas e farmacocinéticas para avaliar resultados.

inativos, seus componentes celulares derivados ou produtos metabólicos, como ácidos graxos de cadeia curta, proteínas e polissacarídeos.<sup>122</sup>

Essas moléculas têm demonstrado propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e imunomoduladoras, sem os riscos associados à administração de microrganismos vivos.<sup>122</sup> Estudos pré-clínicos mostram que os ácidos biliares podem ser aliados na modulação da expressão de MAdCAM-1 e reprogramação do microambiente tumoral.<sup>123</sup> A desaminotirosina, um metabólito derivado da biotransformação de flavonoides pela microbiota, demonstra efeitos promissores na modulação da interface microbiota-imunidade tumoral.<sup>99,124,125</sup> Por reforçar a barreira intestinal e promover um microambiente tumoral imunogênico, promete ser uma aliada para neutralizar os efeitos deletérios de antibióticos em pacientes com câncer. Apesar de promissores, a aplicação clínica dos pós-bióticos ainda está em fase inicial, sendo a maior parte da evidência proveniente de estudos pré-clínicos.

### Probióticos de Nova Geração ou Produtos Bioterapêuticos Vivos

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro.<sup>126</sup> Pesquisas crescentes buscam identificar cepas ou consórcios microbianos capazes de potencializar os resultados clínicos em pacientes com câncer:

- CBM588 (cepa específica de *Clostridium butyricum*) associou-se à melhora na sobrevida livre de progressão (SLP) em câncer renal<sup>20,21</sup> e de pulmão<sup>127-129</sup> tratados com regimes baseados em imunoterapia.
- Oncobax®-AK (cepa específica de *Akkermansia* spp.) apresenta resultados interessantes como potencializador da eficácia da imunoterapia em estudos pré-clínicos,<sup>81</sup> sendo capaz de prevenir a regulação negativa de do ponto de controle imune intestinal

MAdCAM-1.<sup>33</sup> Resultados preliminares apresentados no SITC 2024 de estudo de fase precoce demonstrou segurança e melhora na integridade da barreira intestinal em pacientes com câncer renal.<sup>130,131</sup>

- Microbial Ecosystem Therapeutic 4 (MET4) trata-se de um consórcio microbiano (ao invés de cepas específicas) que mostrou segurança em combinação com imunoterapia, embora sem impacto ecológico significativo na microbiota intestinal (desfecho primário do estudo).<sup>132</sup>

Além do impacto na eficácia de tratamentos oncológicos, estudos indicam que a administração de probiótico multi-cepas (consórcio microbiano) pode reduzir a incidência de diarreia induzida pela quimioterapia, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.<sup>133</sup>

No entanto, há necessidade de estudos adicionais para determinar a composição ideal e a dose apropriada de probióticos para pacientes com câncer. Devemos ter cautela no uso de probióticos disponíveis comercialmente, questionando ativamente os pacientes sobre automedicação. Spencer e colaboradores demonstraram que o uso destes probióticos está associado a piores desfechos clínicos em pacientes com câncer,<sup>134</sup> sinalizando a importância de melhor seleção de cepas e consórcios microbianos.<sup>135</sup>

### Intervenções Dietéticas

Estratégias dietéticas podem ser uma abordagem segura e acessível para melhorar desfechos oncológicos.<sup>134,136</sup> Dietas ricas em carboidratos, carne vermelha, sal, ácidos graxos trans e saturados e aditivos alimentares presente em alimentos processados são associados a estado pró-inflamatório e piores desfechos em saúde.<sup>137</sup>

Ao contrário, dietas ricas em fibras<sup>134,136</sup> e polifenóis (derivados de plantas)<sup>118,138</sup> têm demonstrado impacto positivo na modulação da microbiota, associando-se a melhores

desfechos clínicos relacionados ao tratamento e prevenção do câncer.<sup>136</sup> O aumento de 5g adicionais de fibras associou-se com redução de 30% do risco de progressão ou em pacientes com melanoma avançado.<sup>134</sup> Os mecanismos deste efeito benéfico incluem modificações do metabolismo do indivíduo: elevação de acetato, modulação de ácidos graxos poli-insaturados e do metabolismo do triptofano<sup>139,140</sup> Diversos ensaios clínicos em andamento<sup>141-143</sup> avaliam o impacto do consumo de dieta rica em fibras em desfechos oncológicos, associado ou não a outras estratégias (combinação com exercício físico) em pacientes com tumores sólidos. Alinhado com esses dados, o consumo de uma dieta mediterrânea, rica em grãos integrais, peixes, nozes, frutas e vegetais, foi associada a melhores resultados em pacientes com melanoma (maior chance de resposta radiológica e menor risco de progressão).<sup>144</sup> No planejamento das estratégias dietéticas e orientação dos pacientes com câncer, devemos lembrar que uma abordagem única não serve para todos os indivíduos. A compreensão dos mecanismos subjacentes e efeitos sistêmicos permite o uso da interação nutrição-imunidade como estratégia de medicina personalizada para prevenir e tratar o câncer. Link e colaboradores demonstraram que diferentes tipos de dieta influenciam diferentes vias metabólicas e imunes.<sup>145</sup> Enquanto a dieta cetogênica ativa vias adaptativas do sistema imune e leva à regulação negativa da maioria das vias microbianas, a dieta vegana impacta predominantemente a imunidade inata, estimulando bactérias degradadoras de fibra e metabolismo dos carboidratos.<sup>145</sup> Importante, duas semanas de intervenção nutricional controlada foi suficiente para ter um impacto significativo na imunidade e metabolismo do indivíduo,<sup>139,140,145</sup> sendo uma estratégia viável para ser implementada em oncologia, quando muitas vezes devemos iniciar o tratamento sistêmico de forma breve.

Entretanto, os estudos de dieta totalmente controlada mostraram altas taxas de rejeição e de descontinuação do protocolo.<sup>139,140</sup> Para garantir

a aceitação e aderência dos pacientes, fatores socioeconômicos, culturais e preferências alimentares devem guiar recomendações dietéticas. Além disso, compartilhar a evidência e proposta de cuidados permite empoderar os pacientes como atores da própria saúde.

### **Transplante de Microbiota Fecal (TMF)**

O TMF consiste na transferência do material fecal e, conseqüentemente, da microbiota intestinal, de um doador selecionado para o trato gastrointestinal de um receptor, com o objetivo de restaurar a composição microbiana normal. Essa abordagem tem mostrado resultados promissores na reversão da resistência à imunoterapia em pacientes com tumores sólidos avançados,<sup>17-19,22,146,147</sup> apesar de variações metodológicas. As variações metodológicas incluem: tipo de tumor, cenário do tratamento (resistência *versus* primeira linha), doadores (pacientes com câncer respondedores à imunoterapia ou voluntários sãos), protocolos de preparo intestinal (com ou sem antibióticos), via de administração (colonoscopia ou capsulas orais), desfechos clínicos e falta de grupo comparador. Estudos precoces demonstraram que a combinação de TMF com imunoterapia resultou em alterações favoráveis nos linfócitos T e nos metabólitos plasmáticos dos pacientes, indicando um potencial melhoria no microambiente tumoral e resposta ao tratamento.<sup>148</sup> Em pacientes com melanoma avançado refratários à terapia com inibidores de ponto de controle imunológico, a realização de TMF de doadores que responderam à imunoterapia seguido de reexposição aos inibidores de ponto de controle imunitário restaurou eficácia terapêutica em 20-30% dos pacientes.<sup>17,19</sup> O TMF resultou em taxa de controle de doença de 46% em pacientes com tumores digestivos com resistência primária ou secundária à imunoterapia.<sup>147</sup> Além disso, o uso do TMF mostrou resultados favoráveis em pacientes tratados com regimes de imunoterapia em cenários precoces (primeira linha de

tratamento).<sup>18,22</sup> A compreensão dos mecanismos ligados à colonização microbiana do doador no receptor é crucial para melhores resultados do TMF. Pacientes que responderam apresentaram aumento de bactérias imunogênicas (ex: Ruminococcaceae) e redução de tolerogênicas (ex: Enterocloster bolteae), com melhora em marcadores de permeabilidade intestinal e níveis de metabolitos benéficos derivados da microbiota (ex: propionato).<sup>17,19,22</sup> Interessante, pacientes que desenvolveram respostas imunes específicas contra microrganismos do doador correlacionaram-se com melhor colonização e resposta à imunoterapia.<sup>19</sup> Embora seja uma estratégia promissora e segura quando realizada em centros de referência, seguindo as rigorosas recomendações dos órgãos reguladores nacionais e internacionais, os desafios ainda residem na seleção adequada de doadores, padronização dos protocolos – dificuldades na qualidade do material fecal e na reprodutibilidade – e compreensão da compatibilidade doador-receptor.<sup>149</sup> Acreditamos que o TMF sirva como uma prova de conceito, um trampolim para alavancar a microbiota em direção a intervenções centradas na microbiota mais aceitáveis, confiáveis e replicáveis.

## Desafios e Perspectivas Futuras

A composição da microbiota intestinal exerce influência crítica na vigilância imune do câncer, e a exploração do diálogo entre microbiota, metabolismo e imunidade abre caminho para aplicações clínicas inovadoras que impactam positivamente a vida dos pacientes. Apesar dos avanços recentes, a implementação de biomarcadores e intervenções baseadas na microbiota na prática clínica ainda enfrenta desafios significativos.<sup>8</sup>

A heterogeneidade nas assinaturas microbianas entre estudos — influenciada por fatores geográficos, falta de padronização metodológica e definições variáveis de desfechos clínicos — limita a reprodutibilidade dos achados. Para superar esses desafios,

defende-se a criação de diretrizes internacionais para padronização global de métodos (ex: coleta, estocagem, protocolos de extração e sequenciamento, pipelines e análise de dados) e critérios clínicos.<sup>150-152</sup> A validação e qualificação dos biomarcadores descritos é importante, garantindo que os biomarcadores sejam válidos e precisos em uma população diversificada. Ainda mais, o desenvolvimento de biomarcadores e intervenções robustos globalmente deve se basear em colaborações internacionais – garantindo equidade e representatividade – e apoiar-se em novas tecnologias como a integração de multi-ômicas (ex: genômica, metabolômica) e inteligência artificial.

A classificação biológica e a hierarquia dos grupos taxonômicos microbianos evoluíram. Estudos de metagenômica em larga escala identificaram milhares de genomas microbianos, revelando que cepas de uma mesma espécie podem ter efeitos biológicos distintos. Isso levanta a questão: pesquisas futuras devem investir ainda em biomarcadores e produtos monoclonais ou focar na identificação de consórcios microbianos?

Resultados preliminares de estudos usando consórcios sugerem benefícios, mas a resposta permanece em aberto. Vale lembrar que “entre o remédio e o veneno, a diferença está na dose.” Especialmente no que tange ao uso de prebióticos e probióticos exigem validação clínica rigorosas com avaliação de dose-resposta e duração do tratamento para evitar efeitos deletérios.

As estratégias baseadas na modulação da microbiota intestinal representam uma fronteira transformadora no manejo de pacientes com câncer, com potencial para personalizar tratamentos visando superar resistências e toxicidades. No entanto, a incorporação dessas estratégias na prática clínica demanda colaboração multidisciplinar e padronização metodológica para traduzir evidências em benefício clínico tangível. A compreensão mais profunda dos mecanismos envolvidos e a realização de ensaios clínicos de

grande escala para validar sua segurança e eficácia ainda são necessárias.

## Agradecimentos

CACS recebeu financiamento da Fundação SEERAVE, do programa MSD Avenir e do programa de pesquisa e inovação European Union's Horizon 2020 No 964590 (acrônimo do projeto: IHMCSA, chamado International Human Microbiome Coordination and Support Action) durante o seu doutorado e pós-doutorado no Gustave Roussy. Os financiadores não tiveram nenhum papel na redação da revisão ou na decisão de publicá-la.

## Referências

- Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*. 15 de agosto de 2021;127(16):3029–30.
- Zhao J et al. Global trends in incidence, death, burden and risk factors of early-onset cancer from 1990 to 2019. *bmj onc*. julho de 2023;2(1):e000049.
- Wu Q, Qian W, Sun X, Jiang S. Small-molecule inhibitors, immune checkpoint inhibitors, and more: FDA-approved novel therapeutic drugs for solid tumors from 1991 to 2021. *J Hematol Oncol*. 8 de outubro de 2022;15(1):143.
- De Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell*. março de 2023;41(3):374–403.
- Baltussen JC et al. Predictive Biomarkers for Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) in Melanoma: A Systematic Review. *Cancers*. 18 de dezembro de 2021;13(24):6366.
- Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. janeiro de 2017;541(7637):321–30.
- Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*. 1o de janeiro de 2022;12(1):31–46.
- Derosa L et al. Microbiota-Centered Interventions: The Next Breakthrough in Immuno-Oncology? *Cancer Discovery*. 1o de outubro de 2021;11(10):2396–412.
- Elkrief A et al. Antibiotics are associated with worse outcomes in lung cancer patients treated with chemotherapy and immunotherapy. *npj Precis Onc*. 16 de julho de 2024;8(1):1–9.
- Smith M et al. Gut microbiome correlates of response and toxicity following anti-CD19 CAR T cell therapy. *Nat Med*. abril de 2022;28(4):713–23.
- Stein-Thoeringer CK et al. A non-antibiotic-disrupted gut microbiome is associated with clinical responses to CD19-CAR-T cell cancer immunotherapy. *Nat Med*. abril de 2023;29(4):906–16.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 19 de janeiro de 2023;186(2):243–78.
- Swanton C et al. Embracing cancer complexity: Hallmarks of systemic disease. *Cell*. 28 de março de 2024;187(7):1589–616.
- Derosa L et al. Gut Bacteria Composition Drives Primary Resistance to Cancer Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma Patients. *European Urology* [Internet]. maio de 2020 [citado 8 de maio de 2020]; Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283820303079>
- Gopalakrishnan V et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 5 de janeiro de 2018;359(6371):97–103.
- Routy B et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 5 de janeiro de 2018;359(6371):91–7.
- Baruch EN et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science*. 5 de fevereiro de 2021;371(6529):602–9.
- Ciccarese C et al. LBA77 Fecal microbiota transplantation (FMT) versus placebo in patients receiving pembrolizumab plus axitinib for metastatic renal cell carcinoma: Preliminary results of the randomized phase II TACITO trial. *Annals of Oncology*. setembro de 2024;35:S1264.
- Davar D et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science*. 5 de fevereiro de 2021;371(6529):595–602.
- Dizman N et al. Nivolumab plus ipilimumab with or without live bacterial supplementation in metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase I trial. *Nat Med*. abril de 2022;28(4):704–12.
- Ebrahimi H et al. Effect of CBM588 in combination with cabozantinib plus nivolumab for patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): A randomized clinical trial. *JCO*. 10 de junho de 2023;41(17\_suppl):LBA104–LBA104.
- Routy B et al. Fecal microbiota transplantation plus anti-PD-1 immunotherapy in advanced melanoma: a phase I trial. *Nat Med* [Internet]. 6 de julho de 2023 [citado 9 de julho de 2023]; Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02453-x>

23. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol.* janeiro de 2016;14(1):20–32.
24. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* agosto de 2016;14(8):e1002533.
25. Forster SC et al. A human gut bacterial genome and culture collection for improved metagenomic analyses. *Nat Biotechnol.* fevereiro de 2019;37(2):186–92.
26. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature.* 18 de outubro de 2007;449(7164):811–8.
27. Senghor B, Sokhna C, Ruimy R, Lagier JC. Gut microbiota diversity according to dietary habits and geographical provenance. *Human Microbiome Journal.* abril de 2018;7–8:1–9.
28. Gacesa R et al. Environmental factors shaping the gut microbiome in a Dutch population. *Nature.* 28 de abril de 2022;604(7907):732–9.
29. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* maio de 2013;13(5):321–35.
30. Wu HJ, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes.* janeiro de 2012;3(1):4–14.
31. Hillman ET, Lu H, Yao T, Nakatsu CH. Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract. *Microbes and environments.* 2017;32(4):300–13.
32. Zitvogel L, Fidelle M, Kroemer G. Long-distance microbial mechanisms impacting cancer immunosurveillance. *Immunity.* setembro de 2024;57(9):2013–29.
33. Fidelle M et al. A microbiota-modulated checkpoint directs immunosuppressive intestinal T cells into cancers. *Science.* 9 de junho de 2023;380(6649):eabo2296.
34. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity.* abril de 2017;46(4):562–76.
35. Goubet AG. Could the tumor-associated microbiota be the new multi-faceted player in the tumor microenvironment? *Front Oncol.* 23 de maio de 2023;13:1185163.
36. Blanco-Míguez A et al. Extending and improving metagenomic taxonomic profiling with uncharacterized species using MetaPhlan 4. *Nat Biotechnol* [Internet]. 23 de fevereiro de 2023 [citado 9 de maio de 2023]; Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41587-023-01688-w>
37. Blottière HM, de Vos WM, Ehrlich SD, Doré J. Human intestinal metagenomics: state of the art and future. *Current Opinion in Microbiology.* junho de 2013;16(3):232–9.
38. Bonato A et al. 156P Microbiota-related multiomics to assess the clinical relevance of antibiotics (ATB) in immunotherapy (ICI). *Annals of Oncology.* setembro de 2024;35:S277.
39. Crooks B, Barnes T, Limdi JK. Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms. *Drugs Context.* 2020;9:2019-10–2.
40. Gleeson PJ et al. The gut microbiota posttranslationally modifies IgA1 in autoimmune glomerulonephritis. *Sci Transl Med.* 27 de março de 2024;16(740):eadl6149.
41. Plovier H et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med.* janeiro de 2017;23(1):107–13.
42. Fluckiger A et al. Cross-reactivity between tumor MHC class I–restricted antigens and an enterococcal bacteriophage. *Science.* 21 de agosto de 2020;369(6506):936–42.
43. Zitvogel L, Kroemer G. Cross-reactivity between microbial and tumor antigens. *Current Opinion in Immunology.* abril de 2022;75:102171.
44. Naghavian R et al. Microbial peptides activate tumour-infiltrating lymphocytes in glioblastoma. *Nature.* 25 de maio de 2023;617(7962):807–17.
45. Abdellatif M, Sedej S, Kroemer G. NAD<sup>+</sup> Metabolism in Cardiac Health, Aging, and Disease. *Circulation.* 30 de novembro de 2021;144(22):1795–817.
46. St Paul M et al. Coenzyme A fuels T cell anti-tumor immunity. *Cell Metab.* 7 de dezembro de 2021;33(12):2415-2427.e6.
47. Kovatcheva M et al. Vitamin B12 is a limiting factor for induced cellular plasticity and tissue repair. *Nat Metab.* novembro de 2023;5(11):1911–30.
48. Gamrath L et al. Role of the Microbiome and Diet for Response to Cancer Checkpoint Immunotherapy: A Narrative Review of Clinical Trials. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 3 de janeiro de 2025 [citado 15 de janeiro de 2025]; Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s11912-024-01622-6>
49. Almonte AA, Rangarajan H, Yip D, Fahrner AM. How does the gut microbiome influence immune checkpoint blockade therapy? *Immunol Cell Biol.* abril de 2021;99(4):361–72.
50. Bachem A et al. Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Promote the Memory Potential of Antigen-Activated CD8<sup>+</sup> T Cells. *Immunity.* agosto de 2019;51(2):285-297.e5.
51. Hofer SJ, Simon AK, Bergmann M, Eisenberg T, Kroemer G, Madeo F. Mechanisms of spermidine-induced autophagy and geroprotection. *Nat Aging.* dezembro de 2022;2(12):1112–29.
52. Mager LF et al. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy. *Science.* 18 de setembro de 2020;369(6510):1481–9.

53. Elmarsafawi AG et al. Modulating the polyamine/hypusine axis controls generation of CD8<sup>+</sup> tissue-resident memory T cells. *JCI Insight*. 22 de setembro de 2023;8(18):e169308.
54. Al-Habsi M et al. Spermidine activates mitochondrial trifunctional protein and improves antitumor immunity in mice. *Science*. 28 de outubro de 2022;378(6618):eabj3510.
55. Battaglia TW et al. A pan-cancer analysis of the microbiome in metastatic cancer. *Cell*. 25 de abril de 2024;187(9):2324-2335.e19.
56. Ghaddar B et al. Tumor microbiome links cellular programs and immunity in pancreatic cancer. *Cancer Cell*. 10 de outubro de 2022;40(10):1240-1253.e5.
57. Kalaora S et al. Identification of bacteria-derived HLA-bound peptides in melanoma. *Nature*. 10 de abril de 2021;592(7852):138-43.
58. Narunsky-Haziza L et al. Pan-cancer analyses reveal cancer-type-specific fungal ecologies and bacteriome interactions. *Cell*. 29 de setembro de 2022;185(20):3789-3806.e17.
59. Nejman D et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science*. 29 de maio de 2020;368(6494):973-80.
60. Pushalkar S et al. The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression. *Cancer Discov*. 2018;8(4):403-16.
61. Riquelme E et al. Tumor Microbiome Diversity and Composition Influence Pancreatic Cancer Outcomes. *Cell*. 8 de agosto de 2019;178(4):795-806.e12.
62. Sethi V et al. Gut Microbiota Promotes Tumor Growth in Mice by Modulating Immune Response. *Gastroenterology*. julho de 2018;155(1):33-37.e6.
63. Thomas RM et al. Intestinal microbiota enhances pancreatic carcinogenesis in preclinical models. *Carcinogenesis*. 30 de julho de 2018;39(8):1068-78.
64. Choi Y et al. Immune checkpoint blockade induces gut microbiota translocation that augments extraintestinal antitumor immunity. *Sci Immunol*. 31 de março de 2023;8(81):eabo2003.
65. Jiang SS et al. *Fusobacterium nucleatum*-derived succinic acid induces tumor resistance to immunotherapy in colorectal cancer. *Cell Host & Microbe*. maio de 2023;31(5):781-797.e9.
66. Zepeda-Rivera M et al. A distinct *Fusobacterium nucleatum* clade dominates the colorectal cancer niche. *Nature*. abril de 2024;628(8007):424-32.
67. Chu S et al. Airway *Fusobacterium* is Associated with Poor Response to Immunotherapy in Lung Cancer. *Onco Targets Ther*. 2022;15:201-13.
68. Liu X, Sun M, Pu F, Ren J, Qu X. Transforming Intratumor Bacteria into Immunopotentiators to Reverse Cold Tumors for Enhanced Immunodynamic Therapy of Triple-Negative Breast Cancer. *J Am Chem Soc*. 6 de dezembro de 2023;145(48):26296-307.
69. Chagneau CV, Payros D, Tang-Fichaux M, Auvray F, Nougayrède JP, Oswald E. The pks island: a bacterial Swiss army knife? *Colibactin: beyond DNA damage and cancer*. *Trends in Microbiology*. dezembro de 2022;30(12):1146-59.
70. Pleguezuelos-Manzano C et al. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks<sup>+</sup> *E. coli*. *Nature*. 9 de abril de 2020;580(7802):269-73.
71. Wang M et al. Killing tumor-associated bacteria with a liposomal antibiotic generates neoantigens that induce anti-tumor immune responses. *Nat Biotechnol* [Internet]. 25 de setembro de 2023 [citado 8 de outubro de 2023]; Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41587-023-01957-8>
72. Yonekura S et al. Cancer Induces a Stress Ileopathy Depending on  $\beta$ -Adrenergic Receptors and Promoting Dysbiosis that Contributes to Carcinogenesis. *Cancer Discovery*. 10 de abril de 2022;12(4):1128-51.
73. Park EM, Chelvanambi M, Bhutiani N, Kroemer G, Zitvogel L, Wargo JA. Targeting the gut and tumor microbiota in cancer. *Nat Med*. abril de 2022;28(4):690-703.
74. Terrisse S et al. Intestinal microbiota influences clinical outcome and side effects of early breast cancer treatment. *Cell Death Differ*. setembro de 2021;28(9):2778-96.
75. Andrews MC et al. Gut microbiota signatures are associated with toxicity to combined CTLA-4 and PD-1 blockade. *Nat Med*. agosto de 2021;27(8):1432-41.
76. Gacesa R et al. Environmental factors shaping the gut microbiome in a Dutch population. *Nature*. 28 de abril de 2022;604(7907):732-9.
77. Thomas AM et al. Gut OncoMicrobiome Signatures (GOMS) as next-generation biomarkers for cancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 26 de junho de 2023 [citado 3 de julho de 2023]; Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41571-023-00785-8>
78. Alves Costa Silva C et al. Influence of microbiota-associated metabolic reprogramming on clinical outcome in patients with melanoma from the randomized adjuvant dendritic cell-based MIND-DC trial. *Nat Commun*. 23 de fevereiro de 2024;15(1):1633.
79. Bol KF et al. Adjuvant dendritic cell therapy in stage IIIB/C melanoma: the MIND-DC randomized phase III trial. *Nat Commun*. 23 de fevereiro de 2024;15(1):1632.
80. Belluomini L et al. 11720 *Akkermansia muciniphila*-based multi-omic profiling in advanced non-small

- cell lung cancer. *Annals of Oncology*. setembro de 2024;35:S762.
81. Derosa L et al. Intestinal *Akkermansia muciniphila* predicts clinical response to PD-1 blockade in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Nat Med*. fevereiro de 2022;28(2):315–24.
  82. Dizman N et al. Randomized trial assessing impact of probiotic supplementation on gut microbiome and clinical outcome from targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Med*. janeiro de 2021;10(1):79–86.
  83. Bredon M et al. *Faecalibacterium prausnitzii* strain EXL01 boosts efficacy of immune checkpoint inhibitors. *OncoImmunology*. 31 de dezembro de 2024;13(1):2374954.
  84. Martín R et al. *Faecalibacterium*: a bacterial genus with promising human health applications. *FEMS Microbiol Rev*. 5 de julho de 2023;47(4):fuad039.
  85. Matson V et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*. 5 de janeiro de 2018;359(6371):104–8.
  86. Le Chatelier E et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 29 de agosto de 2013;500(7464):541–6.
  87. Naccarati A et al. Fecal miRNA profiles in colorectal cancers with mucinous morphology. *Mutagenesis*. 6 de junho de 2024;geae015.
  88. Pardini B et al. A Fecal MicroRNA Signature by Small RNA Sequencing Accurately Distinguishes Colorectal Cancers: Results From a Multicenter Study. *Gastroenterology*. setembro de 2023;165(3):582-599.e8.
  89. Illescas O et al. Modulation of faecal miRNAs highlights the preventive effects of a Mediterranean low-inflammatory dietary intervention. *Clin Nutr*. abril de 2024;43(4):951–9.
  90. Tarallo S et al. Correction for Tarallo et al., “Altered Fecal Small RNA Profiles in Colorectal Cancer Reflect Gut Microbiome Composition in Stool Samples”. *mSystems*. 18 de fevereiro de 2020;5(1):e00072-20.
  91. Tarallo S et al. Altered Fecal Small RNA Profiles in Colorectal Cancer Reflect Gut Microbiome Composition in Stool Samples. *mSystems*. 17 de setembro de 2019;4(5):e00289-19.
  92. Derosa L et al. Custom scoring based on ecological topology of gut microbiota associated with cancer immunotherapy outcome. *Cell*. junho de 2024;187(13):3373-3389.e16.
  93. Gupta VK et al. A predictive index for health status using species-level gut microbiome profiling. *Nat Commun*. 15 de setembro de 2020;11(1):4635.
  94. Nguyen SM et al. Gut Microbiome of Patients With Breast Cancer in Vietnam. *JCO Glob Oncol*. fevereiro de 2024;(10):e2300234.
  95. Silva CAC et al. Serum soluble MAdCAM-1: A new biomarker for cancer immunotherapy. *JCO*. 1o de junho de 2023;41(16\_suppl):4548–4548.
  96. Abd-El-Raouf R, Ouf SA, Gabr MM, Zakaria MM, El-Yasergy KF, Ali-El-Dein B. *Escherichia coli* foster bladder cancer cell line progression via epithelial mesenchymal transition, stemness and metabolic reprogramming. *Sci Rep*. 22 de outubro de 2020;10(1):18024.
  97. El-Mosalamy H, Salman TM, Ashmawey AM, Osama N. Role of chronic *E. coli* infection in the process of bladder cancer- an experimental study. *Infect Agent Cancer*. 8 de agosto de 2012;7(1):19.
  98. Goubet AG et al. *Escherichia coli*-Specific CXCL13-Producing TFH Are Associated with Clinical Efficacy of Neoadjuvant PD-1 Blockade against Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancer Discov*. 5 de outubro de 2022;12(10):2280–307.
  99. Joachim L et al. The microbial metabolite desaminotyrosine enhances T-cell priming and cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors. *eBioMedicine*. novembro de 2023;97:104834.
  100. Saldanha EF et al. Circulating metabolic profiling as a biomarker for immune checkpoint blockade efficacy. *JCO*. 1o de junho de 2024;42(16\_suppl):2564–2564.
  101. Vivarelli S et al. Gut Microbiota and Cancer: From Pathogenesis to Therapy. *Cancers*. 3 de janeiro de 2019;11(1):38.
  102. Derosa L et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 1o de junho de 2018;29(6):1437–44.
  103. Elkrief A, Derosa L, Kroemer G, Zitvogel L, Routy B. The negative impact of antibiotics on outcomes in cancer patients treated with immunotherapy: a new independent prognostic factor? *Annals of Oncology*. outubro de 2019;30(10):1572–9.
  104. Pinato DJ et al. Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer. *JAMA Oncology*. 1o de dezembro de 2019;5(12):1774.
  105. Cantarelli L, Gutiérrez Nicolás F, García Gil S, Morales Barrios JA, Oramas Rodriguez J, Nazco Casariego GJ. Effect of Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors on Immunotherapy Clinical Response in Advanced Cancer Patients: Real-Life Setting. *J Immunother*. 6 de novembro de 2023;
  106. Rousseau A et al. 1319P Impact of concomitant co-medications on survival with first-line pembrolizumab in 43,000 French patients with advanced NSCLC. *Annals of Oncology*. setembro de 2024;35:S839–40.
  107. Liu K, Zhang W, Tan Q, Jiang G, Jia J. Antibiotic use is a negative predictor of the efficacy and toxicity of



- epidermal growth factor receptor-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer. *Oncol Lett* [Internet]. 14 de junho de 2019 [citado 29 de dezembro de 2024]; Disponível em: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2019.10481>
108. Tinsley N et al. Antibiotic use reduces efficacy of tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced melanoma and non-small-cell lung cancer. *ESMO Open*. junho de 2022;7(3):100430.
109. Kim CG et al. Prior antibiotic administration disrupts anti-PD-1 responses in advanced gastric cancer by altering the gut microbiome and systemic immune response. *CR Med* [Internet]. 21 de novembro de 2023 [citado 19 de outubro de 2024];4(11). Disponível em: [https://www.cell.com/cell-reports-medicine/abstract/S2666-3791\(23\)00428-7](https://www.cell.com/cell-reports-medicine/abstract/S2666-3791(23)00428-7)
110. Kokolus KM et al. Beta blocker use correlates with better overall survival in metastatic melanoma patients and improves the efficacy of immunotherapies in mice. *OncoImmunology*. 4 de março de 2018;7(3):e1405205.
111. Caparica R et al. Beta-blockers in early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open*. abril de 2021;6(2):100066.
112. Alves Costa Silva C et al. 697P Impact of  $\beta$ -blockers (BB) on outcomes of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients treated with nivolumab (N). *Annals of Oncology*. setembro de 2021;32:S710.
113. Løffling LL et al.  $\beta$ -blockers and breast cancer survival by molecular subtypes: a population-based cohort study and meta-analysis. *Br J Cancer*. outubro de 2022;127(6):1086–96.
114. Parker WP et al. Evaluation of beta-blockers and survival among hypertensive patients with renal cell carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. janeiro de 2017;35(1):36.e1-36.e6.
115. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr*. março de 2007;137(3 Suppl 2):830S-7S.
116. Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, Duncan A, Holtrop G, Louis P. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Br J Nutr*. 1o de julho de 2008;101(4):541–50.
117. Hutkins RW et al. Prebiotics: why definitions matter. *Current Opinion in Biotechnology*. fevereiro de 2016;37:1–7.
118. Messaoudene M et al. A Natural Polyphenol Exerts Antitumor Activity and Circumvents Anti-PD-1 Resistance through Effects on the Gut Microbiota. *Cancer Discovery*. 1o de abril de 2022;12(4):1070–87.
119. Study Details | Camu-Camu Prebiotic and Immune Checkpoint Inhibition in Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Melanoma | *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [citado 11 de janeiro de 2025]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05303493?term=NCT05303493&rank=1>
120. Study Details | Nivolumab and Ipilimumab With and Without Camu Camu for the Treatment of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma | *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [citado 24 de março de 2025]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06049576>
121. Barragan-Carrillo R et al. Combination nivolumab and ipilimumab with and without camu camu in first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *JCO*. 1o de fevereiro de 2024;42(4\_suppl):TPS491–TPS491.
122. Thorakkattu P et al. Postbiotics: Current Trends in Food and Pharmaceutical Industry. *Foods*. 5 de outubro de 2022;11(19):3094.
123. Varende ALMDL et al. 562 Bile acids circumvent gut dysbiosis-induced resistance to anti-PD-1. Em: Regular and Young Investigator Award Abstracts [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd; 2024 [citado 10 de janeiro de 2025]. p. A642–A642. Disponível em: <https://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jitc-2024-SITC2024.0562>
124. Steed AL et al. The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon. *Science*. 4 de agosto de 2017;357(6350):498–502.
125. Thiele Orberg E et al. Microbial-Derived Metabolites Induce Epithelial Recovery Via the Sting Pathway in Mice and Men and Protect from Graft-Versus-Host Disease. *Blood*. 5 de novembro de 2021;138(Supplement 1):87–87.
126. Santos RLRD, Bueno IG, Oroschink NVF, Pereira GJV. O uso de prebióticos e probióticos na prevenção e tratamento do câncer de colorretal. *RSD*. 12 de novembro de 2023;12(12):e44121243889.
127. Tomita Y et al. Association of Probiotic *Clostridium butyricum* Therapy with Survival and Response to Immune Checkpoint Blockade in Patients with Lung Cancer. *Cancer Immunol Res*. outubro de 2020;8(10):1236–42.
128. Tomita Y et al. *Clostridium butyricum* therapy restores the decreased efficacy of immune checkpoint blockade in lung cancer patients receiving proton pump inhibitors. *Oncoimmunology*. 2022;11(1):2081010.
129. Tomita Y et al. Association of *Clostridium butyricum* Therapy Using the Live Bacterial Product CBM588 with the Survival of Patients with Lung Cancer Receiving Chemoimmunotherapy Combinations. *Cancers (Basel)*. 21 de dezembro de 2023;16(1):47.
130. Search - SITC 2024 [Internet]. [citado 24 de março de 2025]. Disponível em: <https://www.sitcancer.org>

- org/2024/search?executeSearch=true&SearchTerm=derosa&l=1
131. EverImmune. A Phase 1&#x2F;2 Study of Oncobax®-AK Administered in Combination With Immunotherapy To Patients With Advanced Solid Tumors [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 maio [citado 17 de dezembro de 2024]. Report No.: NCT05865730. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05865730>
  132. Spreafico A et al. First-in-class Microbial Ecosystem Therapeutic 4 (MET4) in combination with immune checkpoint inhibitors in patients with advanced solid tumors (MET4-IO trial). *Annals of Oncology*. junho de 2023;34(6):520–30.
  133. Sharma A et al. Final results of a phase II/III, randomized, double blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy of a high potency multistrain probiotic, on chemotherapy induced diarrhea in cancer patients receiving fluopyrimidines and/or irinotecan-based therapy. *Annals of Oncology*. outubro de 2018;29:viii755.
  134. Spencer CN et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. *Science*. 24 de dezembro de 2021;374(6575):1632–40.
  135. Abouelela ME, Helmy YA. Next-Generation Probiotics as Novel Therapeutics for Improving Human Health: Current Trends and Future Perspectives. *Microorganisms*. 20 de fevereiro de 2024;12(3):430.
  136. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*. abril de 2018;33(4):570–80.
  137. Montégut L, De Cabo R, Zitvogel L, Kroemer G. Science-Driven Nutritional Interventions for the Prevention and Treatment of Cancer. *Cancer Discovery*. 5 de outubro de 2022;12(10):2258–79.
  138. Zeb F et al. Molecular crosstalk between polyphenols and gut microbiota in cancer prevention. *Nutrition Research*. abril de 2024;124:21–42.
  139. Jiang Y et al. The DIET study: A randomized controlled trial of a high fiber diet intervention (HFDI) in patients (pts) with melanoma receiving immune checkpoint blockade (ICB). *JCO*. 1o de junho de 2024;42(16\_suppl):9558–9558.
  140. Jiang Y. Abstract LB348: A controlled high fiber dietary intervention alters metabolome and gut microbiome in melanoma survivors. *Cancer Research*. 14 de abril de 2023;83(8\_Supplement):LB348–LB348.
  141. Study Details | Effect of Diet on the Immune System in Patients With Stage III-IV Melanoma Receiving Immunotherapy, DIET Study | *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [citado 24 de março de 2025]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04645680?term=NCT04645680&rank=1>.
  142. Study Details | Dietary Intervention for NSCLC Patients Treated With ICI | *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [citado 11 de janeiro de 2025]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05805319?term=NCT05805319&rank=1>.
  143. Study Details | High-Intensity Exercise and High-Fiber Diet for Immunotherapy Outcomes in Melanoma Patients: The DUO Trial | *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [citado 11 de janeiro de 2025]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06298734?term=high%20fiber&cond=Melanoma&page=1&rank=1>
  144. Bolte LA et al. Association of a Mediterranean Diet With Outcomes for Patients Treated With Immune Checkpoint Blockade for Advanced Melanoma. *JAMA Oncol*. 1o de maio de 2023;9(5):705.
  145. Link VM et al. Differential peripheral immune signatures elicited by vegan versus ketogenic diets in humans. *Nat Med*. fevereiro de 2024;30(2):560–72.
  146. Duttagupta S et al. Abstract CT258: Phase II trial of fecal microbiota transplantation in combination with ipilimumab and nivolumab in patients with advanced cutaneous melanoma (FMT-LUMINate trial). *Cancer Research*. 5 de abril de 2024;84(7\_Supplement):CT258–CT258.
  147. Park SR et al. Fecal microbiota transplantation combined with anti-PD-1 inhibitor for unresectable or metastatic solid cancers refractory to anti-PD-1 inhibitor. *JCO*. 1o de junho de 2023;41(16\_suppl):105–105.
  148. Derosa L, Zitvogel L. Fecal microbiota transplantation: can it circumvent resistance to PD-1 blockade in melanoma? *Sig Transduct Target Ther*. 8 de maio de 2021;6(1):178.
  149. Rafie E, Zugman M, Pal SK, Routy B, Elkrief A. What Is the Role of Fecal Microbiota Transplantation in Immunotherapy Trials? Current Perspectives and Future Directions. *European Urology Focus*. dezembro de 2024;10(6):882–5.
  150. Cardona S et al. Storage conditions of intestinal microbiota matter in metagenomic analysis. *BMC Microbiol*. dezembro de 2012;12(1):158.
  151. Santiago A et al. Processing faecal samples: a step forward for standards in microbial community analysis. *BMC Microbiol*. dezembro de 2014;14(1):112.
  152. CORDIS | European Commission [Internet]. [citado 5 de maio de 2024]. Final Report Summary - METABOLOMICSSTANDARD (Metabolomics: defining the standards for sample preparation of small molecules) | FP7. Disponível em: <https://cordis.europa.eu/project/id/217895/reporting/fr>