TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos

EVIDENCIAS CLAVE SOBRE LA RELACIÓN MICROBIOTA-CÁNCER DE PRÓSTATA: INTERACCIONES CON EL MICROAMBIENTE TUMORAL Y ANDROGÉNICO, Y SUS IMPLICACIONES CLÍNICAS

Autor: **Ricardo García Navas.**

Villaviciosa de Odón, *octubre 2025*

ANEXO IX

Título del Trabajo: **Evidencias clave sobre la relación Microbiota-Cáncer de Próstata: Interacciones con el Microambiente Tumoral y Androgénico, y sus Implicaciones Clínicas.**

Tutor: **D. Juan Miguel Rodríguez Gómez. Catedrático del Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos de la Universidad Complutense de Madrid**

ÍNDICE

1 Introducción **4**
1.1. El cáncer de próstata: una perspectiva epidemiológica global y nacional 5
1.2. El microbioma humano: de ecosistema comensal a modulador de la carcinogénesis 6
1.3. Justificación y Objetivos 7

2. Material y métodos **7**
2.1. Estrategia de búsqueda y fuentes de información 7
2.2. Términos de búsqueda y criterios de selección de estudios 7
2.3. Proceso de síntesis y estructuración de la evidencia 9

3. Resultados **8**
3.1. Firmas de disbiosis asociadas al cáncer de próstata: análisis comparativo del microbioma intestinal, urinario y prostático 8
3.2. Mecanismos de carcinogénesis I: la inflamación crónica como puente entre la microbiota y el tumor 11
3.3. Mecanismos de carcinogénesis II: la interferencia con el eje androgénico y la resistencia a la terapia hormonal 13
3.4. El viroma prostático: un campo de investigación emergente y controvertido 15

4. Discusión **15**
4.1. Potencial diagnóstico y pronóstico: la microbiota como fuente de biomarcadores 16
4.2. Hacia nuevas estrategias terapéuticas: la modulación del microbioma 17
4.3. La intersección con la inmunoterapia: el microbioma como predictor y potenciador de la respuesta 20
4.4. Limitaciones, retos y direcciones futuras 19

5. Conclusiones **23**

Bibliografía **24**

Resumen

El cáncer de próstata (CP) es el segundo cáncer más frecuentemente diagnosticado en hombres en todo el mundo y el cuarto en la clasificación general, independientemente de que afecte a uno y/u a otro sexo.

Su etiopatogenia y fisiopatología son conocidos, pero existen muchas cuestiones pendientes de aclarar sobre los mecanismos oncogénicos y los actores que pueden participar a nivel histológico y molecular.

Se ha realizado una revisión sistemática exhaustiva de la evidencia científica actual, hasta junio de 2025, que vincula la microbiota humana, con especial énfasis en la urinaria e intestinal, con la etiopatogenia, progresión y respuesta terapéutica del CP.

Se han analizado los datos epidemiológicos actuales, profundizando en los mecanismos moleculares subyacentes —principalmente los fenómenos relacionados con la inflamación crónica, la modulación de la inmunidad y las alteraciones en el fenómeno de sensibilidad a los andrógenos— y se ha evaluado el potencial clínico de estos hallazgos, desde la propuesta de distintos biomarcadores no invasivos hasta estrategias terapéuticas innovadoras, como la fagoterapia o los agentes bioterapéuticos vivos. Se han descrito los desafíos metodológicos, regulatorios y éticos que deben superarse para trasladar este área de investigación a la práctica clínica.

Aunque el campo se encuentra todavía en una fase eminentemente experimental, la evidencia demuestra que existe una relación bidireccional y mecanicista entre la microbiota y el CP, que la carcinogénesis prostática inducida por la microbiota opera a través del eje inflamatorio, donde patobiontes como *C. acnes* promueven una inflamación crónica y el eje androgénico, donde la microbiota intestinal puede modificar los andrógenos circulantes. El conocimiento de estas interacciones puede proporcionar grandes oportunidades para la innovación clínica, pero se deben superar varios retos: la reproducibilidad de los estudios, el complejo marco regulatorio, las consideraciones éticas y demostrar su coste-efectividad en un sistema de salud cada vez menos sostenible.

1. Introducción

1.1. El cáncer de próstata: una perspectiva epidemiológica global y nacional

El cáncer de próstata (CP) representa una de las neoplasias malignas más significativas a nivel mundial, constituyendo un desafío de primer orden para la salud pública. Su impacto se manifiesta tanto en su elevada incidencia como en su considerable mortalidad, dibujando un panorama epidemiológico complejo y geográficamente heterogéneo.[1] Según las estimaciones más recientes del Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN) para 2022, el CP es el cáncer más frecuentemente diagnosticado en hombres en todo el mundo y el cuarto en la clasificación general, independientemente de que afecte a uno y/u a otro sexo.[1] Anualmente, se diagnostican aproximadamente un millón y medio de nuevos casos y se registran cerca de 400.000 muertes atribuibles a esta enfermedad.[1] Estas cifras no solo subrayan la magnitud del problema, sino que también anticipan una tendencia al alza, con proyecciones que estiman que la carga oncológica global podría alcanzar los 33 millones de nuevos casos anuales para el año 2050.[2]

La distribución de la enfermedad revela una notable variabilidad geográfica. Las tasas de incidencia son más altas en los países de occidentales, particularmente en Europa (con el 32,2 % de los casos mundiales), América del Norte (17,4 %) y Oceanía.[1] Esta elevada incidencia en regiones desarrolladas se atribuye, en gran medida, a la implementación generalizada de programas de cribado basados en la medición del antígeno prostático específico (PSA; del inglés, *Prostate-Specific Antigen*), que conducen a la detección de un mayor número de tumores, incluyendo aquellos clínicamente indolentes, que podrían no producir síntomas durante la vida del paciente.[3] Sin embargo, este patrón de incidencia contrasta marcadamente con la distribución de la mortalidad. Regiones como Asia (30,3 % de las muertes), América Latina y el Caribe (15,4 %) y África (14,0 %) soportan una carga de mortalidad desproporcionadamente alta en relación con su incidencia.[1] Este fenómeno sugiere que factores más allá de la simple detección, como el acceso limitado a diagnósticos avanzados y tratamientos eficaces, diferencias en la biología del tumor asociadas a la ascendencia genética y la raza, y la prevalencia de factores de riesgo ambientales y de estilo de vida, desempeñan un papel crucial en el pronóstico de la enfermedad. Esta compleja interacción entre prácticas de detección, genética y exposiciones ambientales crea el contexto idóneo para investigar nuevos factores de riesgo modificables, como la microbiota humana.[4,5]

En el contexto español, el CP ostenta el primer lugar en incidencia entre los tumores masculinos. Las proyecciones de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) estiman que se diagnosticarán 32.188 nuevos casos en 2025.[3]A pesar de esta alta incidencia, la supervivencia en España es favorable, con una tasa de supervivencia a cinco años que se sitúa en torno al 90 %.[3] Este dato positivo refleja la eficacia de los tratamientos actuales y el hecho de que una gran proporción de los tumores se diagnostican en estadios localizados. No obstante, el CP sigue representando una causa importante de mortalidad oncológica, ocupando el tercer lugar entre los cánceres más letales en varones en España en el año 2022, con 5.962 fallecimientos.[3]

Los factores de riesgo para el desarrollo del CP están relativamente bien establecidos. La edad avanzada es el factor de riesgo más importante, junto con la ascendencia africana

(afroamericanos, afrocaribeños), que se asocia no solo con una mayor incidencia sino también con una mayor agresividad del tumor y peores pronósticos.[6] Los antecedentes familiares también son un factor determinante; tener un familiar de primer grado con CP duplica el riesgo, y este puede llegar a quintuplicarse si tanto el padre como un hermano han padecido la enfermedad.[6] Esta predisposición hereditaria se vincula a mutaciones en genes de reparación del ADN como BRCA1 y BRCA2.[6] Además, factores de estilo de vida, como la adopción de una dieta de tipo occidental (rica en grasas saturadas y carnes rojas), la obesidad y el sedentarismo, se han asociado a un mayor riesgo. Estos factores a menudo convergen en la inducción de un estado de inflamación sistémica crónica, un mecanismo que se postula como un nexo fundamental entre el estilo de vida y la carcinogénesis prostática.[3]

1.2. El microbioma humano: de ecosistema comensal a modulador de la carcinogénesis

Durante décadas, el vasto ecosistema de microorganismos que habita en el cuerpo humano —compuesto por virus, arqueas, bacterias, hongos y protozoos— fue considerado en gran medida un conjunto de comensales pasivos. Sin embargo, la revolución en las tecnologías de secuenciación y el lanzamiento de proyectos a gran escala como el *Human Microbiome Project* han transformado radicalmente esta percepción.[5] Hoy en día, el microbioma humano es reconocido como un "órgano" metabólico y regulador virtual, indispensable para la fisiología del huésped.[7] A diferencia del genoma humano, que es relativamente estático, el microbioma es un sistema dinámico y plástico, susceptible de ser moldeado por una multitud de factores, incluyendo la dieta, el estilo de vida, la exposición a fármacos y la propia genética del huésped.[5]

La simbiosis entre el huésped y su microbiota es fundamental para mantener la homeostasis. Sin embargo, la alteración de este delicado equilibrio, un estado conocido como disbiosis, se ha implicado de forma creciente en la etiopatogenia de una amplia gama de enfermedades humanas.[8] Inicialmente vinculada a patologías del tracto gastrointestinal, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la evidencia actual extiende la influencia de la disbiosis a trastornos metabólicos (obesidad, diabetes tipo 2), enfermedades autoinmunes, patologías neurodegenerativas y, de manera muy significativa, al cáncer.[7]

La conexión entre la microbiota y el cáncer, denominada eje microbiota-cáncer, es un campo de investigación de plena actualidad [9,10]. Se ha demostrado que las comunidades microbianas pueden influir en la carcinogénesis a través de una diversidad de mecanismos complejos y entrelazados. Estos incluyen:

1) la inducción y el mantenimiento de una inflamación crónica, que genera un microambiente rico en especies reactivas de oxígeno (ROS; del inglés, *Reactive Oxygen Species*) y citoquinas pro-inflamatorias.[11]

2) la producción de metabolitos específicos, algunos de los cuales pueden ser genotóxicos (como la colibactina) y causar daño directo al ADN de las células del huésped.[11]

3) la modulación de la respuesta inmunitaria, tanto local como sistémica, afectando la capacidad del sistema inmunitario para reconocer y eliminar células tumorales.[10]

4) la alteración del metabolismo de compuestos endógenos y exógenos, incluyendo hormonas (como los andrógenos y estrógenos) y fármacos quimioterapéuticos, lo que puede impactar directamente en la progresión del tumor y la eficacia del tratamiento.[7,12]

1.3. Justificación y Objetivos

A pesar de los significativos avances en el diagnóstico y tratamiento del CP, el tratamiento de la enfermedad, especialmente en sus estadios avanzados, sigue presentando enormes desafíos. El desarrollo del cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), un estado en el que el tumor progresa a pesar de los niveles séricos de testosterona muy bajos inducidos por la terapia de deprivación de andrógenos (TDA), es una etapa crítica y a menudo letal de la enfermedad.[11,12] Además, el actual estándar de oro para el cribado, el PSA, adolece de una falta de especificidad, lo que conduce a un elevado número de biopsias de próstata innecesarias y al sobrediagnóstico y sobretratamiento de tumores indolentes.[13] En este contexto, existe una necesidad clínica clara de identificar nuevos biomarcadores que puedan mejorar la estratificación del riesgo y guiar las decisiones terapéuticas, así como de descubrir nuevas dianas moleculares para el desarrollo de terapias más eficaces.

La microbiota humana emerge como una frontera de investigación excepcionalmente prometedora para abordar estos desafíos en la oncología prostática.[6] Su naturaleza modificable y su posición central en la encrucijada de vías biológicas que resultan clave para el CP -la inflamación crónica, el metabolismo hormonal y la respuesta inmune- la convierten en un candidato ideal tanto para la búsqueda de biomarcadores como para el desarrollo de intervenciones terapéuticas novedosas.[13-15] La posibilidad de que comunidades microbianas en el intestino, el tracto urinario o incluso dentro del propio tejido prostático puedan influir en la iniciación, progresión y respuesta al tratamiento del CP abre un paradigma completamente nuevo para entender y combatir esta enfermedad.

En base a esta justificación, los **objetivos** de este trabajo son:

1. Realizar una revisión sistemática y crítica de la literatura científica actual que examina la relación entre la microbiota de diferentes nichos corporales (intestinal, urinario y prostático) y el cáncer de próstata.

2. Describir las diferencias cualitativas y cuantitativas de las especies bacterianas presentes en la microbiota intestinal y genitourinaria en pacientes con cáncer de próstata y sin cáncer de próstata.

3. Analizar en profundidad los mecanismos moleculares propuestos que subyacen a esta relación, poniendo especial énfasis en el papel de la inflamación crónica inducida por microorganismos y la modulación del eje androgénico como principales impulsores de la carcinogénesis y la resistencia terapéutica.

4. Evaluar el potencial traslacional de los hallazgos actuales, explorando el desarrollo de biomarcadores no invasivos basados en perfiles microbianos y metabolómicos, y examinando la viabilidad de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a la modulación del microbioma.

Identificar y discutir de manera crítica las limitaciones del campo, incluyendo los desafíos metodológicos que obstaculizan la reproducibilidad de los estudios, y dibujar las direcciones futuras que la investigación debe tomar para consolidar este área de conocimiento y facilitar su aplicación clínica.

2. Material y Métodos

2.1. Estrategia de búsqueda y fuentes de información

Para la elaboración de este trabajo, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva y sistemática con el fin de recopilar la evidencia científica más relevante y actualizada. Se consultaron las principales bases de datos biomédicas internacionales, incluyendo PubMed/MEDLINE, *Web of Science* y Embase. La búsqueda abarcó publicaciones hasta el 15 de julio de 2025, sin imponer restricciones de idioma o fecha de publicación inicial, para asegurar una cobertura completa del tema. El enfoque principal fue la identificación de revisiones sistemáticas y metaanálisis, por representar el nivel más alto de evidencia, complementadas con estudios clínicos y preclínicos originales que aportarán datos sobre los mecanismos fisiopatológicos o hallazgos novedosos sobre la interacción entre el microbioma y el cáncer de próstata.

2.2. Términos de búsqueda y criterios de selección de estudios

La estrategia de búsqueda se diseñó para responder a la pregunta de la investigación formulada, utilizando una combinación de términos de vocabulario controlado (MeSH – *Medical Subject Headings*) y palabras clave de texto libre. De acuerdo con la solicitud específica, las búsquedas se estructuraron en torno a tres ejes conceptuales principales:

1. Relación general microbioma-CP: se utilizaron combinaciones de términos como (“microbiome” OR “microbiota”) AND (“prostate cancer” OR “prostatic neoplasms”). Esta búsqueda permitió identificar una amplia gama de estudios, desde revisiones sistemáticas hasta investigaciones originales sobre las firmas disbióticas asociadas a la enfermedad.[6]
2. Mecanismos de carcinogénesis: para profundizar en los mecanismos moleculares, la búsqueda incluyó términos como (“prostate cancer” OR “prostatic neoplasms”) AND (“mechanisms” OR “carcinogénesis” OR “pathogenesis”). Este enfoque fue clave para obtener información sobre las vías de señalización alteradas, la resistencia a la terapia y los factores genéticos implicados.[11]
3. Papel de la inflamación: para explorar específicamente el nexo inflamatorio, se empleó la combinación ("prostate cancer" OR "prostatic neoplasms") AND "inflammation". Esta búsqueda arrojó estudios fundamentales sobre la inflamación crónica como promotora del cáncer y su relación con factores microbianos y dietéticos.[3]

Los criterios de inclusión para la selección de los artículos fueron: (1) estudios originales, revisiones, revisiones sistemáticas y metaanálisis que compararan la composición del microbioma en pacientes con CP frente a grupos control; (2) investigaciones que describen los mecanismos moleculares de la interacción microbiota-huésped en el

contexto del CP; y (3) trabajos que evalúan el potencial diagnóstico o terapéutico derivado de la modulación del microbioma. Se aplicaron criterios de exclusión para descartar artículos no pertinentes al tema central, editoriales, cartas al editor que no presentaran datos originales, y estudios cuya metodología no estuviera claramente descrita o validada.

2.3. Proceso de síntesis y estructuración de la evidencia

Tras la selección de los artículos relevantes, la estructura avanza desde la presentación del problema epidemiológico, pasando por la descripción de las firmas de disbiosis y el análisis detallado de los mecanismos de acción (inflamación, eje androgénico, viroma), hasta llegar a la discusión de las implicaciones clínicas, los desafíos actuales y las perspectivas futuras. Se ha dado prioridad a la información procedente de revisiones sistemáticas y metaanálisis para construir el marco general de la evidencia, utilizando los estudios originales para ilustrar y profundizar en los hallazgos específicos y los mecanismos moleculares subyacentes.

3. Resultados

La investigación en la última década ha revelado de manera concluyente que la microbiota humana, lejos de ser un espectador pasivo, es un actor dinámico en la salud y la enfermedad, incluyendo el cáncer. En el contexto del cáncer de próstata, la evidencia acumulada apunta a una compleja red de interacciones entre las comunidades microbianas de distintos nichos corporales y la biología del tumor. Existe literatura que describe los hallazgos clave sobre las alteraciones microbianas (disbiosis) asociadas al CP y los mecanismos a través de los cuales estas alteraciones pueden contribuir a la iniciación y progresión de la enfermedad.

3.1. Firmas de disbiosis asociadas al cáncer de próstata: análisis comparativo del microbioma intestinal, urinario y prostático

El estudio de la composición microbiana en pacientes con CP ha revelado patrones de disbiosis consistentes en diferentes localizaciones anatómicas, aunque con una notable heterogeneidad entre estudios.

El tracto gastrointestinal, por su vasta población microbiana y su papel central en el metabolismo y la inmunidad, ha sido el foco de numerosas investigaciones. Un metaanálisis reciente que agrupó los datos de siete estudios comparativos arrojó luz sobre las alteraciones intestinales en pacientes con CP.[9] Se observó una disminución significativa de la diversidad alfa, un indicador de la riqueza y uniformidad de las especies microbianas, en los pacientes con CP en comparación con los controles sanos. A nivel taxonómico, se encontró un enriquecimiento de bacterias pertenecientes al filo *Pseudomonadota* y a dos clases del filo *Bacillota* (*Bacteroidia* y *Clostridia*). Algunos géneros, como *Prevotella*, *Escherichia-Shigella* o *Bacteroides*, mostraron una mayor abundancia en el grupo de CP. Por el contrario, la abundancia de los filos *Actinomycetota* y *Bacillota*, así como de los géneros *Veillonella* y *Megasphaera*, fue mayor en el grupo control.[9] Esta firma disbiótica se ha asociado con un aumento de la permeabilidad de la

barrera intestinal, un fenómeno conocido como síndrome del intestino permeable ("leaky gut"), que facilita la translocación de componentes bacterianos pro-inflamatorios, como el lipopolisacárido (LPS), a la circulación sistémica, pudiendo así influir en procesos inflamatorios en órganos distantes como la próstata.[6]

La concepción tradicional de un tracto urinario estéril ha sido refutada por las modernas técnicas de secuenciación, que han demostrado la existencia de un microbioma urinario y prostático residente.[16] Las alteraciones en estas comunidades locales se han asociado directamente con el CP.

- En orina y secreciones prostáticas: diversos estudios han identificado perfiles microbianos alterados. Se ha reportado un enriquecimiento de los filos *Bacteroidota* y *Bacillota*, y de géneros como *Veillonella, Streptococcus, Propionicimonas* y *Ochrobactrum* en muestras de pacientes con CP en comparación con aquellos con hiperplasia prostática benigna (HBP) o controles sanos.[17] Un estudio identificó un grupo específico de bacterias, que incluye a *Streptococcus anginosus, Anaerococcus lactolyticus, Anaerococcus obesiensis* y *Propionimicrobium lymphophilum*, como un factor asociado a un mayor riesgo de CP.[17]
- En tejido prostático: el análisis directo del tejido tumoral ha permitido identificar a *Cutibacterium acnes* (anteriormente conocido como *Propionibacterium acnes*) como uno de los microorganismos más consistentemente detectados y enriquecidos en las regiones malignas de la próstata en comparación con el tejido benigno adyacente.[11,16]

A pesar de estos hallazgos prometedores, es crucial reconocer la considerable heterogeneidad y, en ocasiones, las contradicciones presentes en la literatura (Tabla 1). Una revisión sistemática y metaanálisis que evaluó el microbioma genitourinario encontró que, si bien numerosos estudios individuales reportaban asociaciones significativas, un análisis agrupado de cinco microbiomas urinarios no logró demostrar diferencias estadísticamente significativas en la abundancia relativa entre pacientes con CP y los grupos control.[17] Esta falta de consenso se atribuye a múltiples factores, entre los que destacan la variabilidad en las metodologías empleadas (métodos de recolección y conservación de muestras, *kits* de extracción de ácidos nucleicos, abordaje metataxonómico o metagenómico elegido, tipo de análisis bioinformático), las diferencias en las poblaciones de estudio (etnia, dieta, geografía, estilo de vida) y la propia complejidad biológica de las interacciones huésped-microbioma.[17]

Esta heterogeneidad no debe interpretarse únicamente como una limitación del campo, sino como un hallazgo de gran relevancia. La ausencia de una única "firma microbiana del CP" sugiere que es poco probable que exista un solo perfil disbiótico universalmente asociado a la enfermedad. En su lugar, los datos apuntan hacia la existencia de múltiples patobiomas o estados disbióticos distintos, cada uno capaz de promover la carcinogénesis a través de mecanismos diferentes. Por ejemplo, un paciente podría desarrollar CP impulsado por un "patobioma inflamatorio" dominado por *C. acnes* en el tracto urinario, mientras que otro podría desarrollar resistencia a la terapia hormonal debido a un "patobioma androgénico" intestinal enriquecido en ciertas especies del género *Ruminococcus*. Esta perspectiva explica las aparentes contradicciones en la Literatura: los diferentes estudios podrían estar observando subgrupos de pacientes con distintos impulsores microbianos de la enfermedad. Este entendimiento desplaza el foco de la investigación de "¿cuál es el microbioma del CP?" a "¿cuáles son los diferentes tipos de microbiomas asociados al CP?" y, muy especialmente, a "¿cuáles son sus consecuencias

funcionales?". Esto subraya la necesidad imperiosa de estrategias de diagnóstico y tratamiento personalizadas, basadas en la estratificación de los pacientes según su perfil microbiano y metabolómico específico.[14]

Tabla 1. Firmas microbianas asociadas al cáncer de próstata en diferentes nichos biológicos

Nicho biológico	Taxones aumentados en CP	Taxones disminuidos en CP	Referencias
Intestino	*Pseudomonadota* *Bacteroidia* *Prevotella*, *Escherichia-Shigella Bacteroides* spp. *Ruminococcus* spp.	*Actinomycetota* *Bacillota* *Veillonella* spp. *Megasphaera* spp.	9,18
Orina	*Bacteroidota Bacillota* *Veillonella* spp. *Streptococcus* spp. *Bacteroides* spp. *Propionicimonas* spp. *Faecalibacterium* spp.	*Lactobacillus* spp. *Actinobacter* spp.	17
Tejido prostático	*C. acnes* *Escherichia coli* *Streptococcus* spp. *Pseudomonas* spp.	No reportado consistentemente	16

Nota: La tabla resume hallazgos generales. La composición exacta y la significancia estadística pueden variar considerablemente entre estudios individuales.

3.2. Mecanismos de carcinogénesis I: la inflamación crónica como puente entre la microbiota y el tumor

La inflamación crónica es reconocida como uno de los "sellos distintivos del cáncer", un proceso patológico que puede iniciar y promover la transformación maligna en diversos tejidos.30 Se estima que aproximadamente el 20% de todos los cánceres en adultos son atribuibles a condiciones inflamatorias crónicas, a menudo desencadenadas por agentes infecciosos, enfermedades autoinmunes u otros factores ambientales.[10] En la próstata, la presencia de inflamación es un hallazgo histológico extremadamente común, y la evidencia epidemiológica, genética y molecular apoya firmemente su papel en la etiopatogenia del CP.[4]

Un concepto central en este contexto es la atrofia inflamatoria proliferativa (PIA; del inglés, *Proliferative Inflammatory Atrophy*). La PIA es una lesión histológica caracterizada por la atrofia de las células epiteliales prostáticas, acompañada de un denso infiltrado de células inmunitarias (linfocitos, macrófagos) y una proliferación compensatoria de las células epiteliales supervivientes.[10] Este microambiente, rico en citoquinas pro-inflamatorias y ROS, es altamente pro-mutagénico y favorece la inestabilidad genómica. Múltiples estudios han proporcionado evidencia morfológica de una progresión secuencial desde la PIA a la neoplasia intraepitelial prostática (PIN; del

inglés, *Prostatic Intraepithelial Neoplasia*) de alto grado, una lesión precursora bien establecida del CP, e incluso directamente a carcinoma invasivo.[10] La presencia de bacterias pro-inflamatorias, particularmente en el tracto urinario, se ha postulado como uno de los principales desencadenantes de la inflamación crónica que conduce al desarrollo de la PIA, actuando así como un iniciador temprano en la cascada de la carcinogénesis.[17,19]

Dentro de la comunidad microbiana, *C. acnes* ha emergido como el principal sospechoso en la inducción de la inflamación prostática. Este comensal habitual de la piel es detectado con una frecuencia significativamente mayor en el tejido prostático de pacientes con CP, especialmente en las zonas tumorales.[16] Su papel patogénico se sustenta en una sólida evidencia mecanicista:

- Inducción de citoquinas pro-inflamatorias: *C. acnes* es capaz de infectar las células epiteliales prostáticas y estimularlas para que secreten un potente cóctel de citoquinas y quimioquinas pro-inflamatorias, destacando la interleuquina 6 (IL-6) y la CXCL8 (o IL-8)[20]. Estos factores inmunológicos solubles son cruciales para reclutar células inmunitarias y mantener un estado de inflamación activa.

- Activación de vías pro-tumorales: la infección por *C. acnes* activa vías de señalización intracelular que son fundamentales para la supervivencia y proliferación celular, como el factor nuclear kappa B (NF-κB) y el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3).[21] La activación crónica de estas vías es un conocido motor de la progresión tumoral en muchos tipos de cáncer.

Sin embargo, el papel de *C. acnes* en la carcinogénesis prostática es más sofisticado y dual de lo que parece. Más allá de su capacidad para iniciar la inflamación, este microorganismo parece orquestar una segunda fase crucial para la supervivencia del tumor: la inmunosupresión. Investigaciones recientes han revelado que *C. acnes* puede inducir un microambiente tumoral que escapa del control inmunitario. Se ha demostrado que la estimulación de macrófagos con *C. acnes* induce la expresión de genes con potente función inmunosupresora, como el ligando de muerte programada 1 (PD-L1), y algunas quimioquinas, como CCL17 y CCL18, que son bien conocidas por reclutar linfocitos T reguladores (Tregs).[22] De manera consistente, los estudios histológicos han encontrado que el tejido de CP positivo para *C. acnes* presenta una infiltración significativamente mayor de Tregs, células especializadas en suprimir la respuesta inmunitaria anti-tumoral.[22]

Esta dualidad funcional de *C. acnes* permite proponer un modelo de carcinogénesis microbiana en dos etapas. En una primera fase, la actividad pro-inflamatoria de la bacteria (mediada por IL-6 y la activación de NF-κB/STAT3) impulsa el daño tisular crónico, la proliferación celular descontrolada y la formación de lesiones precursoras como la PIA, sentando las bases para la iniciación del tumor. En una segunda fase, una vez que el tumor está establecido, la capacidad de *C. acnes* para inducir un microambiente inmunosupresor (a través de la expresión de PD-L1 y el reclutamiento de Tregs) se vuelve predominante. Esto permite al tumor evadir la destrucción por parte del sistema inmunitario, facilitando su crecimiento, progresión y eventual metástasis. Este modelo integra de manera elegante dos sellos distintivos del cáncer -la inflamación promotora de tumores y la evasión de la respuesta inmunitaria- y posiciona a la microbiota, y en particular a *C. acnes*, como un director de orquesta clave en ambos procesos. Este nexo directo con los mecanismos de evasión inmune tiene profundas implicaciones clínicas, ya que conecta la infección

microbiana con la diana de las inmunoterapias modernas, como los inhibidores de PD-1/PD-L1.[23,24]

3.3. Mecanismos de carcinogénesis II: la interferencia con el eje androgénico y la resistencia a la terapia hormonal

La dependencia del cáncer de próstata de las hormonas androgénicas es una de sus características biológicas más definitorias. La señalización a través del receptor de andrógenos (RA) es el principal motor del crecimiento, la supervivencia y la progresión de las células de CP.[19,25] En consecuencia, la TDA o "bloqueo androgénico", que busca eliminar la producción de testosterona testicular, ha sido el pilar del tratamiento para la enfermedad avanzada durante décadas. Sin embargo, la eficacia de la TDA es temporal, y la práctica totalidad de los pacientes eventualmente desarrollan resistencia, progresando a un estado letal conocido como CPRC.[19] Tradicionalmente, los mecanismos de resistencia se consideraban intrínsecos a la célula tumoral, como mutaciones en el gen del RA que permiten su activación por otros ligandos o incluso en ausencia de ligando, o la amplificación del gen del RA.

No obstante, una serie de descubrimientos revolucionarios ha revelado un mecanismo de resistencia extrínseco y sistémico, orquestado por la microbiota intestinal. Se ha demostrado que ciertas comunidades bacterianas en el intestino pueden funcionar como un "órgano endocrino" accesorio, capaz de sintetizar andrógenos activos a partir de precursores esteroideos circulantes.[25] Esta producción microbiana de andrógenos proporciona una fuente de combustible alternativo para las células tumorales, permitiéndoles continuar proliferando y reactivando la señalización del RA incluso en un entorno sistémico de castración. Este hallazgo cambia fundamentalmente el paradigma de la resistencia hormonal, transformándola de un problema puramente oncológico a una compleja interacción entre el tumor, el huésped y su microbioma.

De manera aún más notable, la propia TDA parece crear un bucle de retroalimentación positiva que acelera este proceso de resistencia. Los estudios en modelos murinos y en pacientes humanos han demostrado que la deprivación de andrógenos sistémica promueve selectivamente la expansión de estas bacterias productoras de andrógenos en el intestino.[26] Esto significa que el propio tratamiento, al alterar el entorno hormonal, favorece el crecimiento de los microorganismos que en última instancia lo harán ineficaz. La evidencia experimental que respalda este mecanismo es sólida: la reducción de la microbiota intestinal mediante un tratamiento con un cóctel de antibióticos retrasa significativamente la aparición de CPRC en modelos de ratón. Aún más convincente es el hecho de que el trasplante de microbiota fecal (TMF) de ratones o pacientes con CPRC a ratones con CP hormono-sensible acelera drásticamente el desarrollo de resistencia a la castración. Por el contrario, el TMF de pacientes que aún responden a la terapia hormonal, o la administración de cepas bacterianas específicas como *Prevotella stercorea* (que compite con las bacterias productoras de andrógenos), puede controlar el crecimiento tumoral y mantener la sensibilidad al tratamiento.[6]

La investigación ha comenzado a identificar a los actores moleculares y bacterianos específicos implicados en esta vía metabólica (Tabla 2).

- Bacterias clave: algunas especies pertenecientes a los géneros *Ruminococcus* y *Clostridium* (como *Clostridium scindens*) se han encontrado aumentadas en

pacientes con CPRC y han demostrado *in vitro* la capacidad de convertir precursores como la pregnenolona y la dehidroepiandrosterona (DHEA) en andrógenos activos como la testosterona.[12]

- Enzimas bacterianas: recientemente se han identificado las enzimas bacterianas responsables de estos pasos de conversión, como las desmolasas esteroideas DesF y DesG.[45] Un hallazgo de suma importancia clínica es que estas enzimas bacterianas no son inhibidas por los fármacos de segunda línea utilizados en el CPRC, como la abiraterona, que están diseñados para bloquear la enzima humana CYP17A1. Esto podría explicar por qué los pacientes eventualmente desarrollan resistencia incluso a estas terapias más avanzadas. La producción de andrógenos por parte de la microbiota simplemente proporciona una vía de escape metabólica que elude las dianas farmacológicas actuales.[27]

Este nuevo entendimiento tiene profundas implicaciones. Sugiere que el análisis de la microbiota intestinal podría servir como un biomarcador predictivo de la respuesta a la TDA. Además, abre la puerta a estrategias terapéuticas completamente nuevas para prevenir o revertir la resistencia hormonal, como la modulación de la microbiota a través de la dieta, el uso de probióticos específicos, antibióticos dirigidos o incluso el TMF.

Tabla 2. Mecanismos de biosíntesis de andrógenos por la microbiota y su implicación en la resistencia a la terapia hormonal.

Bacteria implicada	Precursor metabólico	Enzima/vía bacteriana	Producto androgénico	Consecuencia Clínica	Ref.
Ruminococcus spp.	Pregnenolona Hidroxipregne-nolona	Vía de hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD)	Dehidroepi-androsterona (DHEA) Testosterona	Promoción crecimiento tumoral en CPRC	12
C. scindens	Androstenediona Cortisol	Desmolasa esteroidea 17,20 (ej. DesF, DesG)	Epitestoste-rona Andrógenos	Estimulación proliferación células de CP, resistencia a TDA	27
Comunidad microbiana enriquecida por TDA	Precursores esteroideos diversos	Síntesis *de novo* de andrógenos	Andrógenos activos (ej. testosterona)	Desarrollo de CPRC	25
P. stercorea	No produce andrógenos	Competición por nicho ecológico	No produce andrógenos	Control crecimiento tumoral, mantenimiento de sensibilidad a TDA	6

3.4. El viroma prostático: un campo de investigación emergente y controvertido

Además de la comunidad bacteriana, el microbioma humano incluye un componente viral, conocido como viroma. La posible implicación de virus oncogénicos en la etiología del CP ha sido objeto de investigación durante años, aunque los resultados han sido, en el mejor de los casos, inconsistentes y controvertidos.[28] Los principales candidatos virales estudiados en el tejido prostático incluyen el virus del papiloma humano (VPH), en particular los tipos de alto riesgo como el VPH-16 y VPH-18, el virus de Epstein-Barr (VEB), un herpesvirus conocido por su papel en varios linfomas y carcinomas, y los poliomavirus humanos como el virus JC (JCV) y el virus BK (BKV).[29]

La evidencia que apoya un papel causal de estos virus en el CP es débil y está plagada de contradicciones. Por un lado, algunos estudios han reportado la detección de secuencias de ADN de VPH y VEB en una proporción significativa de muestras de tejido de CP, a veces encontrando co-infecciones en las mismas muestras, lo que ha llevado a especular sobre una posible colaboración oncogénica.[30] En algunos de estos estudios, la presencia de VEB se correlacionó con parámetros de mayor agresividad tumoral, como un score de Gleason más alto o un estadio patológico más avanzado.[30] La identificación de koilocitos, células con cambios citopáticos característicos de la infección por VPH, en algunas muestras de CP también se ha presentado como una indicación de una infección viral activa con potencial oncogénico[30]

Sin embargo, esta línea de evidencia se contrapone a estudios de mayor envergadura y con diseños más robustos que no han podido confirmar estas asociaciones. Un estudio de casos y controles anidado dentro de una gran cohorte prospectiva, por ejemplo, analizó muestras de tejido prostático de hombres con hiperplasia benigna que posteriormente desarrollaron o no CP. Los resultados no mostraron ninguna diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de ADN de VEB o JCV entre los dos grupos.[31] De manera similar, muchos otros estudios no han logrado detectar ADN de VPH en muestras de CP o no han encontrado una prevalencia mayor que en tejido prostático benigno.[31]

Esta discrepancia en los resultados ha llevado a la mayoría de los investigadores a cuestionar un papel causal directo de estos virus. La hipótesis predominante en la actualidad es que es poco probable que estos virus actúen como "conductores" (*drivers*) de la carcinogénesis prostática, es decir, que no son capaces de iniciar la transformación maligna por sí mismos.[28] Es más plausible que, en los casos en que se detectan, actúen como "pasajeros" (*passengers*), encontrando en el microambiente tumoral un nicho permisivo para su replicación sin contribuir activamente a la enfermedad. Una posibilidad intermedia es que puedan actuar como cofactores o promotores, exacerbando un estado inflamatorio preexistente iniciado por otros agentes (como las bacterias) y contribuyendo así a la progresión del tumor, pero sin ser la causa original.[28] En conclusión, el papel del viroma en el CP sigue siendo un campo de investigación abierto, pero la evidencia actual no respalda una implicación causal directa y significativa.

4. Discusión

Los hallazgos descritos en la sección anterior, que establecen una conexión mecanicista entre la microbiota y el cáncer de próstata, no son meramente de interés académico. Tienen el potencial de transformar la forma en que se diagnostica, se pronostica y se trata esta enfermedad. Esta sección explora las implicaciones clínicas de esta nueva área de

conocimiento, discute el potencial traslacional de las terapias basadas en el microbioma y aborda los significativos desafíos que deben superarse para llevar estas innovaciones del laboratorio a la práctica clínica.

4.1. Potencial diagnóstico y pronóstico: la microbiota como fuente de biomarcadores

La necesidad de biomarcadores para el CP que superen las limitaciones de especificidad del PSA es uno de los mayores desafíos en uro-oncología.[13] La microbiota y sus productos metabólicos emergen como una fuente excepcionalmente rica y prometedora para el desarrollo de herramientas diagnósticas y pronósticas no invasivas.

La microbiota urinaria como biomarcador invasivo: la orina, al estar en contacto directo con la próstata, representa una "biopsia líquida" ideal para capturar cambios moleculares y microbianos asociados a la enfermedad.[13] La facilidad y no invasividad de su recolección la convierten en un biofluido muy atractivo para el cribado poblacional.[14] Como se ha detallado, los perfiles microbianos urinarios han demostrado la capacidad de diferenciar entre pacientes con CP, HBP y controles sanos. Más importante aún, ciertas firmas microbianas urinarias se correlacionan con indicadores de agresividad tumoral, como el sistema de puntuación de Gleason y el estadio clínico.[6] Esto sugiere que el análisis del microbioma urinario podría no solo ayudar a decidir qué pacientes con PSA elevado deben someterse a una biopsia, sino también a estratificar el riesgo de los pacientes ya diagnosticados, ayudando a distinguir entre la enfermedad de bajo riesgo y la de alto riesgo.[6]

Metabolómica, la huella funcional del microbioma: la identificación de los microorganismos presentes en una muestra ofrece parte de la información, pero el análisis de sus productos metabólicos (el metaboloma) ofrece una visión funcional directa de las actividades biológicas que ejercen en el huésped.[32]

- Metabolómica urinaria y sérica: el análisis de metabolitos en orina y sangre ha identificado varias moléculas con potencial de biomarcador. En la orina, metabolitos como la sarcosina, el citrato, la taurina y el glutamato han mostrado capacidad para discriminar entre tejido benigno y maligno.[32] La sarcosina, en particular, fue inicialmente propuesta como un biomarcador clave para la progresión del CP, aunque estudios posteriores han arrojado resultados contradictorios, subrayando la necesidad de validación en cohortes más grandes y diversas.[33,34] En el suero, los hallazgos son quizás aún más impactantes. Se ha demostrado que los niveles circulantes de metabolitos que dependen del metabolismo de la microbiota intestinal, como la colina, la betaína y, de forma muy destacada, la fenilacetilglutamina (PAGln), son potentes predictores del riesgo de desarrollar CP letal.[35,36] Otros metabolitos como el lactato y el acetato también se encuentran alterados en pacientes con CPRC metastásico (CPRCm), reflejando un metabolismo tumoral reprogramado.[37]

El verdadero avance diagnóstico probablemente no residirá en un único biomarcador, ya sea microbiano o metabólico, sino en la integración de múltiples capas de información. El futuro del diagnóstico del CP apunta hacia un panel multi-ómico que combine el análisis de la composición microbiana en la orina, ya sea mediante análisis metataxonómico basado en el gen 16S rRNA o, mejor, mediante metagenómica *shot-gun*, con el perfilado metabolómico de la orina y/o el suero mediante espectrometría de masas

o resonancia magnética nuclear, entre otras técnicas. Este enfoque de "eje microbioma-metaboloma" permitiría evaluar simultáneamente tanto el potencial patogénico (qué bacterias están presentes) como la actividad patogénica real (qué metabolitos están produciendo el huésped y los microbios). Por ejemplo, detectar la presencia de algunas especies de *Ruminococcus* en el intestino[12] podría ser informativo, pero sería mucho más potente añadir una prueba que, además, cuantifique los niveles elevados de andrógenos que esta bacteria produce en la sangre. De manera similar, identificar *C. acnes* en la orina [21] junto con niveles elevados de IL-6 urinaria[24] proporcionaría una confirmación funcional del proceso inflamatorio subyacente. Este tipo de firma integrada, que aprovecha las tecnologías multi-ómicas[15], tiene el potencial de superar ampliamente la especificidad y sensibilidad del PSA, conduciendo a una era de diagnóstico de precisión verdaderamente personalizado.

4.2. Hacia nuevas estrategias terapéuticas: la modulación del microbioma

La naturaleza modificable del microbioma lo convierte en una diana terapéutica excepcionalmente atractiva. Las estrategias van desde intervenciones de estilo de vida hasta bioingeniería de vanguardia, reflejando una evolución desde la "restauración del microbioma" hacia la "ingeniería del microbioma".

Intervenciones de primera línea: dieta, prebióticos, probióticos y posbióticos:

- Dieta: siendo el principal modulador de la microbiota intestinal[6], la dieta es la intervención más accesible. La evidencia asocia la dieta de tipo occidental (alta en grasas y carnes rojas) con un mayor riesgo de CP, probablemente a través de la promoción de una disbiosis pro-inflamatoria.[37] Por el contrario, la adhesión a una dieta mediterránea (rica en frutas, verduras, legumbres y pescado) se ha asociado con un menor riesgo de desarrollar CP agresivo y con mejores perfiles de micronutrientes (licopeno, selenio) en pacientes.[38]

- Probióticos, prebióticos y posbióticos: se proponen como terapias adyuvantes para restaurar el equilibrio microbiano, reducir la inflamación y mejorar la respuesta inmune.[6] Cepas específicas de los géneros *Lactobacillus* (*sensu lato*) y *Bifidobacterium* han demostrado capacidad de inducir apoptosis en células tumorales, producir ácidos grasos de cadena corta (AGCC) con propiedades anti-tumorales y modular la producción de citoquinas hacia un perfil anti-inflamatorio, tanto *in vitro* como *in vivo*.[39] Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, demostró que la suplementación con una combinación de fitoquímicos (que actúan como prebióticos) y un probiótico lograba una reducción estadísticamente significativa en la tasa de progresión del PSA en hombres con CP de bajo riesgo bajo vigilancia activa.[40] No obstante, desde el punto de vista clínico, estas herramientas tienen el inconveniente de ser suplementos nutricionales y, en consecuencia, bajo la normativa actual de la UE, no se deben emplear para la prevención o el tratamiento de ninguna enfermedad. Por otra parte, muchos de estos productos se comercializan sin la realización de ensayos clínicos previos y, en algunos casos, existen problemas derivados de un control de calidad insuficiente o inexistente. Finalmente, al no ser medicamentos, son productos de precio libre (habitualmente elevado) que no están cubiertos por el sistema público de salud, hecho que dificulta o impide su accesibilidad a una parte de la población.

Terapias avanzadas:

- Trasplante de microbiota fecal (TMF): esta estrategia busca un "reinicio" completo del ecosistema intestinal. Como se ha mencionado, el TMF de donantes con CP hormono-sensible o la administración de cepas específicas aisladas de estos, como *P. stercorea*, ha demostrado ser capaz de retrasar o revertir la resistencia a la TDA en modelos animales, abriendo una vía potencial para el CPRC.[6] Conviene señalar que, en breve, esta terapia se deberá realizar de acuerdo con un estándar de calidad muy elevado, según lo estipulado en el Reglamento (UE) 2024/1938 sobre las normas de calidad y seguridad de las sustancias de origen humano destinadas a su aplicación en el ser humano (Reglamento SoHo), ya vigente y de obligado cumplimiento a partir del 7 de agosto de 2027.

- Fagoterapia (terapia con bacterió fagos): esta es una estrategia antimicrobiana "de precisión" que utiliza virus que únicamente infectan bacterias (bacteriófagos o fagos). En este caso, se emplean para infectar y destruir selectivamente aquellas especies bacterianas que se deseen eliminar y que sean sensibles a los mismos. Su potencial en CP es doble:
  1. Eliminación de *C. acnes*: Se han aislado y caracterizado fagos específicos para *C. acnes.*[41,42] Una terapia con fagos, administrada local o sistémicamente, podría erradicar esta bacteria pro-inflamatoria de la próstata sin alterar el resto del microbioma beneficioso, tratando así el origen microbiano de la inflamación crónica que promueve la carcinogénesis.[23]
  2. Eliminación de bacterias productoras de andrógenos: Se podrían diseñar cócteles de fagos para eliminar selectivamente las bacterias intestinales (ej. *Ruminococcus*) que producen andrógenos y promueven la resistencia a la TDA, ofreciendo una estrategia completamente nueva para mantener la eficacia de la terapia hormonal.[27]

  No obstante, la fagoterapia también tiene limitaciones importantes en la actualidad ya que es difícil encontrar fagos que sean activos frente a un amplio espectro de cepas de una misma especie. Por ese motivo, se suele optar por cócteles de fagos, que son difíciles de producir en estos momentos.

- Agentes bioterapéuticos vivos (LBPs; del inglés, *Live Biotherapeutic Products*): Se trata de un concepto similar al de los probióticos pero tras una evaluación rigurosa de su seguridad y eficacia por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA; del inglés, *European Medicines Agency*), de forma similar a como se evalúan los medicamentos convencionales. Es decir, emplear cepas microbianas como medicamentos para la aplicación en la prevención o tratamiento de enfermedades. Este concepto podría englobar a los denominados "probióticos de nueva generación" (*Fecalibacterium prausnitzii*, *Blautia* spp., *Roseburia intestinalis*, etc.), bacterias anaerobias estrictas muy difíciles de producir en estos momentos. Por otra parte, también podría englobar a cepas microbianas modificadas genéticamente para convertirlas en biofactorías y/o agentes "de reparto" que produzcan y liberan agentes terapéuticos directamente en el microambiente tumoral (TME; del inglés, *Tumor MicroEnvironment*).[43] Se ha demostrado que las bacterias administradas sistémicamente colonizan preferentemente los núcleos necróticos e hipóxicos de los tumores.[44] Esta capacidad puede ser explotada para:
  - Liberar inmunoterapia: se han diseñado bacterias para producir y liberar localmente nanopartículas que bloquean los puntos de control inmunitario PD-L1 y CTLA-4. Una sola inyección de estas bacterias en modelos de ratón

demostró una eficacia anti-tumoral superior a la de los anticuerpos administrados sistémicamente, con una toxicidad reducida.[43]

- Liberar citotoxinas: Se han diseñado probióticos para liberar toxinas formadoras de poros en las membranas celulares, como la toxina Theta, que matan directamente a las células cancerígenas en lesiones primarias y metastásicas.[45]
- Remodelar el TME: Se han creado bacterias que liberan enzimas como la colagenasa para degradar la densa matriz extracelular de los tumores, mejorando así la penetración y la eficacia de otros fármacos quimioterapéuticos.[46]

Esta progresión desde intervenciones ecológicas generales (dieta) hacia la bioingeniería de alta precisión (microorganismos modificados genéticamente) refleja el gran potencial de un campo que eminentemente se encuentra en una fase experimental previa a futuras aplicaciones clínicas de gran alcance (Tabla 3).

Tabla 3. Estrategias de modulación de la microbiota para el CP: evidencia y potencial.

Estrategia terapéutica	**Mecanismo de acción propuesto**	**Diana principal**	**Nivel de evidencia**	**Ref.**
Dieta mediterránea	Reducción inflamación, modulación disbiosis, aporte antioxidantes	Microbiota intestinal, estado inflamatorio sistémico	Epidemiológica, preclínica	38
Probióticos	Producción AGCC, modulación inmunitaria (citoquinas), inhibición patógenos, inducción apoptosis	Microbiota intestinal y urinaria, respuesta inmune local y sistémica	Clínica (ensayo aleatorizado), preclínica	39
TMF	Reversión disbiosis intestinal, eliminación bacterias productoras de andrógenos	Comunidad microbiana intestinal completa	Preclínica (modelos murinos)	6
Fagoterapia (*vs. C. acnes*)	Lisis bacteriana específica de *C. acnes*	*C. acnes* en tejido prostático	Preclínica (aislamiento y caracterización de fagos)	23
LBPs	Producción AGCC, modulación inmunitaria (citoquinas), inhibición patógenos, inducción apoptosis, producción y liberación local de nanopartículas anti-PD-L1/CTLA-4	Puntos de control inmunitario en TME.	Preclínica (modelos murinos de cáncer)	43

El avance científico, desde la identificación de una bacteria patogénica como *C. acnes* [42] hasta el desarrollo de fagos específicos para ella, y desde la observación de que las bacterias colonizan tumores [43] hasta su ingeniería como vehículos de reparto de fármacos [45], demuestra una trayectoria decidida hacia terapias más dirigidas, eficaces y seguras.

4.3. La intersección con la inmunoterapia: el microbioma como predictor y potenciador de la respuesta

La inmunoterapia, y en particular los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) como los anticuerpos que bloquean PD-1, PD-L1 y CTLA-4, ha revolucionado el tratamiento de muchos cánceres. Sin embargo, en el CP, especialmente en los tumores con baja carga mutacional, la eficacia de los ICI en monoterapia ha sido limitada. Las investigaciones recientes han revelado que la composición del microbioma intestinal es un factor determinante clave en la respuesta de un paciente a la inmunoterapia.[46,47]

Se ha observado que los pacientes que responden favorablemente a los ICI tienden a poseer una mayor diversidad microbiana en su intestino y un enriquecimiento de géneros bacterianos específicos, considerados "buenos" o beneficiosos para la respuesta inmune. Entre ellos se encuentran *Faecalibacterium prausnitzii*, y ciertas especies de los géneros *Bifidobacterium y Bacteroides*.[48] Estas bacterias parecen potenciar la respuesta inmune anti-tumoral a través de la maduración de las células dendríticas y el cebado de los linfocitos T. Por el contrario, una baja diversidad microbiana o el uso de antibióticos de amplio espectro justo antes o durante el tratamiento con ICI se asocia de forma consistente con una menor eficacia y peores resultados de supervivencia.[49]

Estos hallazgos tienen implicaciones directas y profundas para el tratamiento del CP. En primer lugar, el perfil del microbioma intestinal podría utilizarse como un biomarcador predictivo para seleccionar a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse de la inmunoterapia[48]. En segundo lugar, y más importante, abre la puerta a estrategias de modulación del microbioma para convertir a los "no respondedores" en "respondedores". Ensayos clínicos en otros tipos de tumores, como el melanoma, ya han demostrado que el TMF de pacientes que respondieron a la terapia con anti-PD-1 a pacientes que no respondieron puede revertir la resistencia e inducir respuestas clínicas.[50]

La combinación de ICI con probióticos específicos, LBPs o dietas ricas en fibra (que promueven el crecimiento de bacterias beneficiosas) son otras estrategias prometedoras que se están investigando activamente para potenciar la eficacia de la inmunoterapia en el CP y otros tumores.[7]

4.4. Limitaciones, retos y direcciones futuras

A pesar del enorme potencial del campo, la traslación de la investigación del microbioma a la práctica clínica en oncología prostática se enfrenta a una serie de desafíos críticos de índole científica, regulatoria, ética y económica. El progreso futuro dependerá de la capacidad de la comunidad investigadora para abordar de forma colaborativa y sistemática estas barreras.

El principal obstáculo que actualmente frena el avance del campo es la falta de estandarización en las metodologías de investigación, lo que genera una heterogeneidad en los resultados que dificulta enormemente la comparación entre estudios, la validación de hallazgos y la realización de metaanálisis robustos.[51]

- Recolección, conservación y procesamiento de muestras: las variaciones en los métodos de recolección de orina (micción espontánea, que puede estar contaminada por la microbiota uretral y genital, frente a la orina cateterizada, que refleja mejor el microbioma vesical) introducen sesgos significativos.[52] Del mismo modo, los métodos de almacenamiento y los *kits* de extracción de ADN pueden alterar la composición microbiana detectada.

- Baja biomasa y contaminaciones: las muestras del tracto urogenital (orina, tejido prostático) son de baja biomasa microbiana en condiciones fisiológicas. Esto las hace extremadamente vulnerables a la contaminación por ADN exógeno presente en los reactivos de laboratorio y en el ambiente. Este ADN contaminante puede enmascarar o superar la señal biológica real, llevando a conclusiones erróneas.[16] Para mitigar este problema, es crucial incluir controles negativos en cada paso del proceso y utilizar algoritmos bioinformáticos específicamente diseñados para la descontaminación de datos obtenidos a partir de muestras con baja biomasa.[52]

- Análisis bioinformático: la elección de la plataforma de secuenciación, el tipo de análisis (basados o no en el gen 16S rRNA), la región del gen 16S rRNA que se amplifica (ej. V4 vs. V1-V3), el abordaje bioinformático utilizado para procesar los datos (ej. QIIME, DADA2) y/o la base de datos de referencia taxonómica (ej. Greengenes, SILVA) pueden influir notablemente en los resultados finales. Diferentes estrategias pueden conducir a diferentes conclusiones a partir de las mismas muestras y/o a partir del mismo conjunto de datos brutos, lo que puede llevar a conclusiones divergentes.[53,54]

- Hacia un consenso: la solución a este problema pasa por el esfuerzo colaborativo. Consorcios internacionales, como MICROCOSM (que, aunque centrado en la urolitiasis, proporciona un modelo a seguir), están trabajando para establecer protocolos estandarizados para cada paso del flujo de trabajo, desde la recolección de metadatos hasta el análisis de datos, y para crear repositorios de datos compartidos. La adopción generalizada de estos estándares es fundamental para mejorar la reproducibilidad, la robustez y la comparabilidad de la investigación futura en el microbioma urológico.[55]

El desarrollo de LBPs presenta desafíos únicos para el diseño de ensayos clínicos y la aprobación regulatoria.

- Marco Regulatorio: agencias como la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. o la EMA (UE) consideran los LBPs como un tipo de fármacos.[56] Los desarrolladores deben proporcionar una caracterización exhaustiva de la(s) cepa(s) a nivel genómico, demostrar la ausencia de genes de virulencia y de resistencia a antibióticos transferibles, y evaluar el potencial de translocación sistémica. La justificación científica para la selección de la dosis y la población diana, así como la evaluación de la seguridad y eficacia del producto debe ser sólida, basada en la evidencia (ensayos clínicos) y el producto final, así como cualquier variante que se produzca, debe ser sometido a controles de calidad muy rigurosos.[56]

- Diseño del ensayo: Los ensayos clínicos, preferentemente multicéntricos, deben diseñarse cuidadosamente, controlando variables de confusión como el uso reciente de antibióticos, la dieta o la presencia de enfermedades inflamatorias intestinales.[9] La definición de los objetivos finales (ej. progresión del PSA, supervivencia libre de progresión radiográfica, supervivencia global) y el uso de biomarcadores para la estratificación de pacientes serán cruciales para demostrar la eficacia.[57]

La implementación clínica de estas terapias no depende solo de la validación científica y regulatoria, sino también de aspectos éticos, de la aceptación social y de la viabilidad económica.

- Según el programa ético, legal y social (ELSI; del inglés, *Ethical, Legal and Social Implications Research Program*) que desarrolló el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (NHGRI; del inglés, *National Humane Genome Research Institute*), de Estados Unidos, el uso de terapias que modifican fundamentalmente el ecosistema microbiano de una persona, como el TMF o los LBPs modificados genéticamemte, plantea profundas cuestiones éticas.[58,59] Estas incluyen el proceso de consentimiento informado (dada la incertidumbre sobre los efectos a largo plazo), la privacidad y propiedad de los datos del microbioma, los criterios para la selección de donantes de TMF, y los riesgos asociados a la [64]comercialización prematura y al uso no regulado de *kits* y videos tutoriales que fomentan el "hágalo usted mismo".[60] Como se ha señalado anteriormente, la nueva Reglamentación SoHo tiene entre sus objetivos evitar ese problema en el ámbito de la UE, al menos en lo que al TMF respecta.[61]

- Coste-efectividad: las tecnologías de análisis del microbioma y las nuevas terapias (fagos, LBPs) serán, al menos inicialmente, costosas.[62] Para su adopción por los sistemas de salud, será indispensable realizar análisis de coste-efectividad rigurosos. Estos análisis, que utilizan métricas como los años de vida ajustados por calidad (QALYs) y la ratio de coste-efectividad incremental (ICER), compararán los beneficios clínicos de las nuevas intervenciones con sus costes adicionales frente a los estándares de atención actuales, para determinar si representan un uso eficiente de los recursos sanitarios.[63] No obstante, la identificación de biomarcadores específicos asociados a microorganismos concretos posibilitará el desarrollo de pruebas mucho más sencillas, rápidas y económicas (por ejemplo, PCR cuantitativa en tiempo real) basadas en el conocimiento generado por los estudios sobre el microbioma.

En conjunto, estos desafíos demuestran que el camino desde el descubrimiento científico hasta la aplicación clínica de las terapias basadas en el microbioma es inherentemente más complejo que para los fármacos tradicionales. El éxito no dependerá únicamente de la ciencia básica, sino de un esfuerzo integrado y paralelo de científicos, clínicos, reguladores, bioéticos y economistas de la salud para construir un ecosistema que pueda sostener el desarrollo y la implementación responsable de estas prometedoras innovaciones.

5. Conclusiones

La investigación sobre la interacción entre la microbiota humana y el CP ha progresado significativamente, transitando desde estudios meramente correlacionales hacia una comprensión mecanicista profunda que desvela nuevas facetas de la biología de esta enfermedad. Aunque el campo se encuentra todavía en una fase eminentemente experimental, la evidencia acumulada permite extraer varias conclusiones fundamentales:

1. Existe una relación bidireccional y mecanicista entre la microbiota y el cáncer de próstata. La disbiosis en nichos clave como el intestino y el tracto urogenital no es un epifenómeno, sino un factor activo que contribuye a la patogénesis del CP. Esta relación es bidireccional, ya que el estado del huésped y sus tratamientos (como la TDA) también moldean la composición de la microbiota.

2. La carcinogénesis prostática inducida por la microbiota opera a través de, al menos, dos ejes principales y complementarios. El primero es el eje inflamatorio, donde patobiontes como *C. acnes* promueven una inflamación crónica en el microambiente prostático que inicia el daño tisular y, posteriormente, una inmunosupresión que permite la evasión tumoral. El segundo es el eje androgénico, donde la microbiota intestinal puede sintetizar andrógenos activos, proporcionando una fuente de combustible extragonadal que impulsa la progresión hacia la resistencia a la castración.
3. El conocimiento de estas interacciones puede proporcionar grandes oportunidades para la innovación clínica. Se vislumbra un futuro en el que biomarcadores no invasivos, basados en perfiles microbianos y metabolómicos de la orina y la sangre, mejoren drásticamente la detección precoz y la estratificación del riesgo del CP. Asimismo, emerge un arsenal de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a la modulación del microbioma, que abarcan desde intervenciones de estilo de vida (dieta) y probióticos hasta enfoques de alta precisión como la fagoterapia y los agentes bioterapéuticos vivos.

4. La traslación de estos hallazgos a la práctica clínica está condicionada por la superación de importantes desafíos. El principal obstáculo es la falta de estandarización metodológica en la investigación del microbioma, que compromete la reproducibilidad y la comparabilidad de los estudios. Superar este reto es el paso más urgente y fundamental. Adicionalmente, el desarrollo de estas nuevas terapias deberá navegar por complejos marcos regulatorios, abordar profundas implicaciones éticas y demostrar su coste-efectividad para asegurar su implementación sostenible en los sistemas de salud.

La microbiota se ha consolidado como un actor central en la biología del CP. Continuar desentrañando su compleja red de interacciones con el huésped no solo enriquecerá nuestro entendimiento de esta patología, sino que promete revolucionar la forma en que la prevenimos, diagnosticamos y tratamos en el futuro.

Bibliografía

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
2. American Cancer Society. Estadísticas importantes sobre el cáncer de próstata, 2024. (internet) Disponible en: https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-prostata/acerca/estadisticas-clave.html.
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España, 2024 (internet). Disponible en: https://www.geicam.org/wp-content/uploads/2024/03/LAS_CIFRAS_2024.pdf.
4. Li W, Wang J. The current state of inflammation-related research in prostate cancer: a bibliometric analysis and systematic review. *Front Oncol*. 2024;14:1432857. doi: 10.3389/fonc.2024.1432857.
5. Kim SJ, Park M, Choi A, Yoo S. Microbiome and Prostate Cancer: Emerging Diagnostic and Therapeutic Opportunities. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(1):112. doi: 10.3390/ph17010112.
6. Pejčić T, Todorović Z, Đurašević S, Popović L. Mechanisms of Prostate Cancer Cells Survival and Their Therapeutic Targeting. *Int J Mol Sci*. 2023;24(1):293. doi: 10.3390/ijms24010293.
7. Kustrimovic N, Bombelli R, Baci D, Mortara L. Microbiome and Prostate Cancer: A Novel Target for Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1511. doi: 10.3390/ijms24021511.
8. Archer M, Dogra N, Kyprianou N. Inflammation as a Driver of Prostate Cancer Metastasis and Therapeutic Resistance. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2984. doi: 10.3390/cancers12102984.
9. Huang H, Liu Y, Wen Z, Chen C, Wang C, Li H, et al. Gut microbiota in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2024;24(1):261. doi: 10.1186/s12885-024-12018-x.
10. Sfanos KS, De Marzo AM. Prostate cancer and inflammation: the evidence. *Histopathology*. 2012;60(1):199-215. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04033.x.

11. Maekawa S, Takata R, Obara W. Molecular Mechanisms of Prostate Cancer Development in the Precision Medicine Era: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*. 2024;16(3):523. doi: 10.3390/cancers16030523.
12. Pernigoni N, Zagato E, Calcinotto A, Troiani M, Mestre RP, Calì B, et al. Commensal bacteria promote endocrine resistance in prostate cancer through androgen biosynthesis. *Science.* 2021;374(6564):216-224. doi: 10.1126/science.abf8403.
13. Rigau M, Morote J, Mir MC, Olivan M, Traves S, Vives MA, et al. The Present and Future of Prostate Cancer Urine Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):12620-49. doi: 10.3390/ijms140612620.
14. Porter C.M., Shrestha E., Peiffer L.B., Sfanos K.S. The microbiome in prostate inflammation and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018;21:345–354. doi: 10.1038/s41391-018-0041.
15. Wang C, Dong T, Sun Z, Liu Y, Zhang M, Ma Y, et al. Microbiome in prostate cancer: pathogenic mechanisms, multi-omics diagnostics, and synergistic therapies. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2025;151(6):178. doi: 10.1007/s00432-025-06187-w.
16. Fu F, Yu Y, Wang B, Hu H, Yang R, Li Y, et al. Prostate and urinary microbiomes in prostate cancer development: focus on Cutibacterium acnes. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:1562729. doi: 10.3389/fcimb.2025.1562729.
17. Parizi MK, Matsukawa A, Alimohammadi A, Klemm J, Tsuboi I, Fazekas T, et al. Genitourinary microbiomes and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of tumorigeneses and cancer characteristics. *Cent European J Urol*. 2024;77(3):447-455. doi: 10.5173/ceju.2024.80.
18. Makkena VK, V R, Ch R, T S, G N, J S, et al. Probing the Relationship Between the Human Gut Microbiome and Prospects of Prostate Cancer: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(8):e43892. doi: 10.7759/cureus.43892.
19. Abida W., Armenia J., Gopalan A., Brennan R., Walsh M., Barron D., Danila D., Rathkopf D., Morris M., Slovin S., et al. Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. *JCO Precis. Oncol*. 2017;2017:1–16. doi: 10.1200/PO.17.00029.
20. Ugge H, Carlsson J, Söderquist B, Fall K, Andén O, Davidsson S. The influence of prostatic Cutibacterium acnes infection on serum levels of IL6 and CXCL8 in prostate cancer patients. *Infect Agent Cancer.* 2018;13:34. doi: 10.1186/s13027-018-0205-0.

21. Fassi Fehri, L., Mak, T. N., Laube, B., Brinkmann, V., Ogilvie, L. A., Mollenkopf, H., et al. (2011). Prevalence of Propionibacterium acnes in diseased prostates and its inflammatory and transforming activity on prostate epithelial cells. *Int. J. Med. Microbiology: IJMM* 301, 69–78. doi: 10.1016/j.ijmm.2010.08.014.
22. Davidsson S, Carlsson J, Greenberg L, Wijkander J, Söderquist B, Erlandsson A, et al. Cutibacterium acnes Induces the Expression of Immunosuppressive Genes in Macrophages and is Associated with an Increase of Regulatory T-Cells in Prostate Cancer. *Microbiol Spectr*. 2021;9(3): e0149721. doi: 10.1128/Spectrum.01497-21.
23. Davidsson S, Söderquist B, Carlsson J, Wijkander J, Gylfe S, Ljung L, et al. Prevalence of Flip Pili-Encoding Plasmids in Cutibacterium acnes Isolates Obtained from Prostatic Tissue. *Front Microbiol*. 2017;8:1016. doi: 10.3389/fmicb.2017.01016.
24. Drott JB, Alexeyev O, Bergström P, Elgh F, Olsson J. Propionibacterium acnes infection induces upregulation of inflammatory genes and cytokine secretion in prostate epithelial cells. *BMC Microbiol*. 2010;10:126. doi: 10.1186/1471-2180-10-126.
25. Pernigoni N, Zagato E, Calcinotto A, Troiani M, Mestre RP, Calì B, et al. Commensal bacteria promote endocrine resistance in prostate cancer through androgen biosynthesis. *Science*. 2021;374(6564):216-224. doi: 10.1126/science.abf8403.
26. Watson PA, Arora VK, Sawyers CL. Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(12):701-11. doi: 10.1038/nrc4016.
27. Arp G, Heidler-Strathmore J, Pop R, St-Gelais G, Tlali F, Lagüe P, et al. Linking bacterial androgen production and prostate cancer. *Nat Microbiol*. 2024;9(10):2191-2204. doi: 10.1038/s41564-024-01826-6.
28. Kiś J, Sikora D, Jarosz MJ, Polz-Dacewicz M. JC Polyomavirus in Prostate Cancer—Friend or Foe? Cancers (Basel). 2025;17(7):1725. doi: 10.3390/cancers17071725.
29. Khoury JD, Tannir NM, Williams MD, Chen Y, Yao H, Zhang J, et al. Landscape of DNA virus associations across human malignant cancers: Analysis of 3775 cases using RNA-Seq. *J Virol*. 2013;87(16):8916-26. doi: 10.1128/JVI.00340-13.
30. Whitaker NJ, Glenn WK, Sahrudin A, Orde MM, Delprado W, Lawson JS. Human papillomavirus and Epstein Barr virus in prostate cancer: Koilocytes indicate potential oncogenic influences of human papillomavirus in prostate cancer. *Prostate.* 2013;73(3):236-41. doi: 10.1002/pros.22558.

31. Bergh J, Marklund I, Gustavsson C, Wiklund F, Grönberg H, Allard A, et al. No link between viral findings in the prostate and subsequent cancer development. *Br J Cancer*. 2007;96(1):137-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6603517.
32. Li X, Yi Y, Wu T, Chen N, Gu X, Xiang L, et al. Integrated microbiome and metabolome analysis reveals the interaction between intestinal flora and serum metabolites as potential biomarkers in hepatocellular carcinoma patients. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1170748. doi: 10.3389/fcimb.2023.1170748.
33. Kumar D, Gupta A, Mandhani A, Sankhwar SN. Metabolomics-Derived Prostate Cancer Biomarkers: Fact or Fiction? *J Proteome Res*. 2015;14(3):1455-64. doi: 10.1021/pr501140k.
34. Kelly RS, Vander Heiden MG, Giovannucci E, Mucci LA. Metabolomic Biomarkers of Prostate Cancer: Prediction, Diagnosis, Progression, Prognosis, and Recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(6):887-906. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-1080.
35. Al-Daffaie FM, Al-Mudhafar SF, Alhomsi A, Tarazi H, Almehdi AM, El-Huneidi W, et al. Metabolomics and Proteomics in Prostate Cancer Research: Overview, Analytical Techniques, Data Analysis, and Recent Clinical Applications. *Int J Mol Sci.* 2024;25(10):5071. doi: 10.3390/ijms25105071.
36. Reichard CA, Naelitz BD, Wang Z, Jia X, Li J, Stampfer MJ, et al. Gut Microbiome-Dependent Metabolic Pathways and Risk of Lethal Prostate Cancer: Prospective Analysis of a PLCO Cancer Screening Trial Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022;31(1):192-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0881.
37. Jalilpiran Y, Dianatinasab M, Zeighami S, Bahmanpour S, Ghiasvand R, Mohajeri SAR, et al. Western Dietary Pattern, But not Mediterranean Dietary Pattern, Increases the Risk of Prostate Cancer. *Nutr Cancer*. 2018;70(6):851-9. doi: 10.1080/01635581.2018.1490779.
38. Wu K, Hu FB, Willett WC, Giovannucci E. Dietary patterns and risk of prostate cancer in U.S. men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(1):167-71. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0644.
39. Sankarapandian V, Venmathi Maran BA, Rajendran RL, Jogalekar MP, Gurunagarajan S, Krishnamoorthy R, et al. An Update on the Effectiveness of Probiotics in the Prevention and Treatment of Cancer. *Life (Basel).* 2022;12(1):59. doi: 10.3390/life12010059.

40. Sayyid RK, Armstrong E, Kyriacou L, Zuniga K, NurGogebakan A, Loblaw A, et al. Gut Health and Prostate Cancer: The Influence of a Specific Phytochemical-Rich Food Capsule plus or Minus a Probiotic/prebiotic Blend on Symptoms and progression—A Randomised, Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2025;43(3_suppl): Abstract TPS277. doi: 10.1200/JCO.2025.43.3_suppl.TPS277.
41. Liu Y, Zhen N, Liao D, Niu J, Liu R, Li Z, et al. Application of bacteriophage φPaP11-13 attenuates rat Cutibacterium acnes infection lesions by promoting keratinocytes apoptosis via inhibiting PI3K/Akt pathway. *Microbiol Spectr*. 2024;12(5):e02838-23. doi: 10.1128/spectrum.02838-23.
42. Kim S, Song H, Jin JS, Lee WJ, Kim J. Genomic and Phenotypic Characterization of Cutibacterium acnes Bacteriophages Isolated from Acne Patients. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(8):1041. doi: 10.3390/antibiotics11081041.
43. Gurbatri CR, Lia I, Vincent R, Coker C, Castro S, Treuting PM, et al. Engineered probiotics for local tumor delivery of checkpoint blockade nanobodies. *Sci Transl Med*. 2020;12(530):eaax0876. doi: 10.1126/scitranslmed.aax0876.
44. Ciernikova S, Sevcikova A, Novisedlakova M, Mego M. Insights into the Relationship Between the Gut Microbiome and Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors. *Cancers (Basel)*. 2024;16(23):4271. doi: 10.3390/cancers16234271.
45. Decker-Farrell AR, Sastra SA, Harimoto T, Hasselluhn MC, Palermo CF, Ballister ER, et al. Tumor-selective treatment of metastatic pancreatic cancer with an engineered, probiotic living drug. *bioRxiv* [Preprint]. 2024. doi: 10.1101/2024.05.02.592216.
46. Li HR, Ye BC. Engineered probiotic-mediated intratumoral delivery and controlled release of bacterial collagenase for cancer therapy. *Synth Syst Biotechnol*. 2025;10(1):226-236. doi: 10.1016/j.synbio.2024.09.002.
47. Yan J, Liang H, Wang W, Liu S, Hu Z, Xu J, et al. Gut microbiota as a biomarker and modulator of anti-tumor immunotherapy outcomes. *Front Immunol*. 2024;15:1471273. doi: 10.3389/fimmu.2024.1471273.
48. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* 2018;359(6371):97-103. doi: 10.1126/science.aan4236.
49. Jiang H, Zhang Q. Gut microbiota influences the efficiency of immune checkpoint inhibitors by modulating the immune system (Review). *Oncol Lett*. 2024;27(2):87. doi: 10.3892/ol.2024.14416.

50. Li X, Zhang S, Guo G, Han J, Yu J. Gut microbiome in modulating immune checkpoint inhibitors. *EBioMedicine*. 2022;82:104163. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104163.
51. Fongang B, Liss M. Current Trends and Challenges of Microbiome Research in Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2024;26(5):441-451. doi: 10.1007/s11912-024-01534-7.
52. Wolfe AJ, Brubaker L. Urobiome updates: advances in urinary microbiome research. *Nat Rev Urol*. 2019;16(2):73-4. doi: 10.1038/s41585-018-0135-z.
53. Patel S, Ingram C, Kumar S, L R, N S, G K, et al. The Microbiome and Urolithiasis: Current Advancements and Future Challenges. *Curr Urol Rep*. 2022;23(1):1-10. doi: 10.1007/s11934-021-01072-x.
54. Hoffman C, Siddiqui NY, Fields I, Gregory WT, Simon HM, Mooney MA, et al. Species-Level Resolution of Female Bladder Microbiota from 16S rRNA Amplicon Sequencing. *mSystems.* 2021;6(5):e0051121. doi: 10.1128/mSystems.00511-21.
55. Kachroo N, Lange D, Penniston KL, Stern J, Tasian G, Bajic P, et al. Standardization of microbiome studies for urolithiasis: an international consensus agreement. *Nat Rev Urol*. 2021;18(5):303-11. doi: 10.1038/s41585-021-00438-w.
56. Paquet JC, Claus SP, Cordaillat-Simmons M, Mazier W, Rawadi G, Rinaldi L, et al. Entering First-in-Human Clinical Study With a Single-Strain Live Biotherapeutic Product: Input and Feedback Gained From the EMA and the FDA. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:716266. doi: 10.3389/fmed.2021.716266.
57. Siddiqui NY, Ma L, Brubaker L, Mao J, Hoffman C, Dahl EM, et al. Updating Urinary Microbiome Analyses to Enhance Biologic Interpretation. Front Cell Infect *Microbiol*. 2022;12:931221. doi: 10.3389/fcimb.2022.931221.
58. McLeod C, Nerlich B, Jaspal R. Fecal microbiota transplants: emerging social representations in the English-language print media. *New Genet Soc*. 2019;38(3):331-51. doi: 10.1080/14636778.2019.1623145.
59. Ma Y, Chen H, Lan C, Ren J. Help, hope and hype: ethical considerations of human microbiome research and applications. *Protein Cell.* 2018;9(5):404-15. doi: 10.1007/s13238-018-0537-4.
60. McGuire AL, Colgrove J, Whitney SN, Diaz CM, Bustillos D, Versalovic J. Ethical, legal, and social considerations in conducting the Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2008;18(12):1861-4. doi: 10.1101/gr.080222.108.

61. Nada N. The Human Microbiome: Ethical, Legal, and Social Concerns" eds. Rosamond Rhodes, Nada Gligorov, y Abraham Paul Schwab. *Environmental Philosophy*. 2014; doi:10.5840/ENVIROPHIL201411211.
62. Bajaj JS, Acharya C, Sikaroodi M, Gillevet PM, Thacker LR. Cost-effectiveness of integrating gut microbiota analysis into hospitalisation prediction in cirrhosis. *GastroHep*. 2020;2(2):79-86. doi: 10.1002/ygh2.389.
63. Campbell JD, Whittington MD, Pearson SD. An Alternative Measure of Health for Value Assessment: The Equal Value Life-Year. *Pharmacoeconomics*. 2023;41(10):1175-82. doi: 10.1007/s40273-023-01290-3.