

BACTERIOTERAPIA EN ONCOLOGÍA: AVANCES EN EL USO DE MICROORGANISMOS PARA OPTIMIZAR LA RESPUESTA INMUNITARIA ANTITUMORAL

BACTERIOTHERAPY IN ONCOLOGY: ADVANCES IN THE USE OF MICROORGANISMS TO OPTIMIZE THE ANTITUMOR IMMUNE RESPONSE

Mayra Fernanda Ocampo Valdivia[✉] y Sergio Andrés Cuiza Flores

Bioingeniería en Recursos Naturales

Facultad de Ingenierías y Arquitectura (FIA)

Universidad Privada Boliviana (UPB), Cochabamba, Bolivia

mayraocampo@upb.edu

(Recibido el 15 de junio 2025, aceptado para publicación el 24 de julio 2025)

RESUMEN

El cáncer representa un desafío global significativo debido a su complejidad biológica, la heterogeneidad tumoral y las limitaciones de las terapias convencionales como la quimioterapia, la radioterapia y algunas inmunoterapias, que a menudo presentan baja especificidad y efectos secundarios considerables. Frente a este panorama, la bacterioterapia oncológica ha surgido como una alternativa innovadora dentro del campo de la inmunoterapia, utilizando bacterias genéticamente modificadas para actuar de forma dirigida sobre el microambiente tumoral. Este trabajo de revisión se centró en analizar el potencial terapéutico de cinco especies bacterianas: *Clostridium novyi-NT*, *Salmonella enterica serovar Typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* y *Bifidobacterium longum*, destacando sus mecanismos de acción, eficacia, ventajas, limitaciones, grado de avance en estudios preclínicos y clínicos, y su actuación en combinación a otras terapias. Asimismo, se realizó un análisis de datos empíricos reportados hasta el año 2020, mediante el cual se identificaron tendencias positivas en tasas de éxito. Sobre esta base, se generaron proyecciones estimadas para el período 2025–2030, que reflejan un escenario optimista pero realista, considerando criterios estadísticos y clínicos plausibles, para visualizar un futuro en el que las bacterias modificadas puedan consolidarse como herramientas terapéuticas efectivas, personalizables y seguras. Cabe destacar que, este estudio propone y fundamenta científicamente el valor de la bacterioterapia como una vía emergente para el tratamiento del cáncer. Al demostrar su especificidad tumoral, capacidad de ingeniería genética y bajo perfil inmunogénico, se busca promover su desarrollo y aplicación clínica.

Palabras Clave: Bacterioterapia, Inmunoterapia, Cáncer, Bacterias genéticamente modificadas, Tratamiento oncológico

ABSTRACT

Cancer represents a significant global challenge due to its biological complexity, tumor heterogeneity, and the limitations of conventional therapies such as chemotherapy, radiotherapy, and certain immunotherapies, which often exhibit low specificity and considerable side effects. In this context, oncological bacteriotherapy has emerged as an innovative alternative within the field of immunotherapy, utilizing genetically modified bacteria to specifically target the tumor microenvironment. This review focused on analyzing the therapeutic potential of five bacterial species: *Clostridium novyi-NT*, *Salmonella enterica serovar Typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, and *Bifidobacterium longum*, their mechanisms of action, efficacy, advantages, limitations, progress in preclinical and clinical studies, and their potential use in combination with other therapies. Additionally, an analysis of empirical data reported up to 2020 was conducted, identifying positive trends in success rates. Based on this, estimated projections for the 2025–2030 period was developed, outlining an optimistic yet realistic scenario that considers plausible clinical and statistical criteria to envision a future in which modified bacteria could become effective, customizable, and safe therapeutic tools. This study proposes and scientifically supports the value of bacteriotherapy as an emerging avenue for cancer treatment. By demonstrating tumor specificity, genetic engineering capabilities, and a low immunogenic profile, this work seeks to promote its development and clinical application.

Keywords: Bacteriotherapy, Immunotherapy, Cancer, Genetically Modified Bacteria, Oncological Treatment

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer se mantiene como una de las enfermedades más letales a nivel global, representando un desafío persistente para la medicina debido a su origen multifactorial y a la dificultad de erradicar las células tumorales sin comprometer el tejido sano circundante. A nivel mundial, se reportan cerca de 20 millones de nuevos diagnósticos anuales, con una tasa de mortalidad aproximada del 48,5%, y se estima que alrededor del 90% de estas muertes están relacionadas con tumores sólidos [1], [2]. En el contexto boliviano, esta problemática adquiere especial relevancia. Según datos del

Registro Nacional de Cáncer, publicados por la OPS/OMS en 2024, Bolivia registró 76 379 nuevos casos de cáncer en adultos entre 2016 y 2023, con mayor incidencia en los departamentos de La Paz, Santa Cruz, Cochabamba y Sucre [3].

Esta realidad evidencia la urgencia de desarrollar tratamientos más eficaces, seguros y accesibles. Si bien terapias como la quimioterapia y la radioterapia han sido pilares del tratamiento oncológico, su efectividad está limitada por la toxicidad sistémica, la escasa especificidad tumoral y la resistencia progresiva de las células malignas [4]. En respuesta a estos desafíos, han surgido estrategias más específicas como la inmunoterapia, que emplea mecanismos del sistema inmune para combatir el cáncer. Entre estas destacan los anticuerpos monoclonales, las vacunas terapéuticas, los inhibidores de puntos de control y las células CAR-T, con resultados prometedores en tipos como el melanoma, cáncer de pulmón y de mama HER2 positivo [5], [6]. No obstante, su aplicación enfrenta barreras como efectos adversos inmunológicos, costos elevados y limitada disponibilidad en contextos con menos recursos.

Por otro lado, el desarrollo tecnológico ha fortalecido el diagnóstico mediante herramientas como la tomografía computarizada, la resonancia magnética, el PET y la mamografía digital, junto con nuevos enfoques como la radiogenómica [7], [8]. Sin embargo, la dependencia de equipamiento especializado y la necesidad de infraestructura robusta dificultan su acceso universal.

Frente a este escenario, la bacterioterapia emerge como una estrategia innovadora en medicina oncológica. Consiste en el uso de bacterias modificadas genéticamente capaces de colonizar selectivamente microambientes tumorales, como regiones hipóxicas o necróticas, donde otros tratamientos son menos eficaces. Algunas especies de los géneros *Clostridium*, *Salmonella*, *Escherichia*, *Listeria* y *Bifidobacterium* han sido diseñadas para liberar localmente agentes antitumorales, moléculas inmunoestimulantes o proteínas terapéuticas, potenciando la respuesta inmune y revirtiendo la inmunosupresión tumoral. Esta tecnología aprovecha herramientas de biología sintética y bioingeniería para incorporar sistemas de seguridad como promotores inducibles o genes de autodestrucción, lo que mejora su control terapéutico.

Aunque aún se encuentra en fase preclínica, la bacterioterapia oncológica presenta ventajas prometedoras como ser alta especificidad, menor toxicidad sistémica, posibilidad de integración con terapias existentes y potencial reducción de costos [7], [9]. En este contexto, este artículo tiene como objetivo analizar, con base en estudios y publicaciones científicas recientes, el potencial terapéutico de bacterias modificadas genéticamente como herramientas de inmunoterapia en el tratamiento del cáncer, considerando su eficacia, especificidad y seguridad, así como su posible integración con terapias convencionales. Su relevancia trasciende lo académico, al buscar aportar alternativas terapéuticas más específicas, sostenibles y adaptables a contextos como el boliviano, donde el acceso a tratamientos avanzados continúa siendo limitado.

2. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva enfocada en los avances recientes en bacterioterapia dirigida al tratamiento del cáncer. Se seleccionaron estudios publicados entre los años 2006 y 2025, priorizando literatura indexada en revistas científicas de impacto como *Advanced Drug Delivery Reviews*, *Frontiers in Immunology*, *Frontiers in Oncology*, *Pharmaceutics*, *Microbiota*, *Drugs in R&D*, *Spandidos*, *Vaccines*, *Journal of Modern Biology* y *Science Translational Medicine*, *Molecular diagnosis & Therapy*, *Theranostic*, *Life*, *British Journal Cancer*. Asimismo, se desea destacar que, para realizar la búsqueda y selección de estos estudios, se empleó palabras relevantes como ser: Cáncer, Tratamiento oncológico, Bacterioterapia, Inmunoterapia, Radioterapia, Farmacogenética.

La revisión se centró en investigaciones que describen el diseño y aplicación de bacterias modificadas genéticamente, incluyendo especies como *Clostridium novyi*, *Salmonella enterica*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* y *Bifidobacterium longum*, con capacidad de colonizar selectivamente tejidos tumorales.

La recopilación de información se llevó a cabo mediante el análisis de artículos científicos revisados, disponibles en bases de datos internacionales como PubMed, Scopus y Web of Science, y se complementó con informes técnicos, revisiones sistemáticas y noticias recientes de portales especializados, con el fin de integrar una visión actualizada sobre los mecanismos de acción, la eficacia terapéutica, la bioseguridad, y los desafíos clínicos que enfrenta el uso de bacterias como agentes antitumorales. Esta metodología permitió elaborar un panorama integral sobre el estado del arte y las perspectivas futuras de estas estrategias emergentes en oncología.

3. RESULTADOS

En las últimas décadas se ha investigado el uso de bacterias genéticamente modificadas como agentes terapéuticos dirigidos al tratamiento de tumores sólidos. Estas bacterias, que suelen ser anaerobias estrictas o anaerobias facultativas, presentan una capacidad intrínseca para colonizar de forma selectiva los microambientes hipóxicos y necróticos característicos del interior tumoral. Esto permite la liberación localizada de agentes terapéuticos directamente en el sitio afectado.

Las denominadas bacterias oncolíticas muestran una afinidad particular por las condiciones adversas que dificultan la eficacia de las terapias tradicionales, tales como la escasa vascularización, la acidosis tumoral, la hipoxia persistente y la presencia de una matriz extracelular densa (desmoplasia) [4]. Algunas especies bacterianas poseen la capacidad natural de detectar y desplazarse a través de gradientes de citocinas, pH y oxígeno, guiadas por mecanismos de quimiotaxis altamente sensibles. Este comportamiento les permite localizar tumores sólidos desde el torrente sanguíneo y migrar hacia su interior, donde colonizan preferentemente la región central necrótica. Una vez establecidas en el tumor, estas bacterias no solo contribuyen a su lisis desde el núcleo, a diferencia de muchas terapias modernas que actúan desde la periferia, sino que también pueden inducir una activación del sistema inmunológico previamente suprimido en los márgenes del tumor. Esta reactivación inmunitaria favorece una vigilancia tumoral sostenida, con potencial de prevenir recurrencias a largo plazo. La terapia bacteriana representa una alternativa efectiva para lidiar con los efectos secundarios de los tratamientos convencionales [10]. Algunas especies bacterianas no solo son atraídas por el entorno hipóxico del tumor, sino que además pueden ser diseñadas genéticamente con alta precisión para atacar células cancerosas de difícil acceso mediante radioterapia o quimioterapia [11], [12]. Su capacidad de penetrar profundamente en la densa estructura de las masas tumorales les permite acceder áreas generalmente inaccesibles para otros agentes terapéuticos [11]. Entre las especies reportadas en varios estudios se encuentran *Clostridium novyi-NT*, *Salmonella enterica serovar Typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* y *Bifidobacterium longum*, todas con una habilidad natural para infiltrarse y prosperar en tejidos tumorales, lo que ha impulsado su evaluación en etapas preclínicas y clínicas tempranas.

A continuación, se analiza la evidencia sobre estas cinco especies bacterianas principales utilizadas en estrategias de inmunoterapia oncológica.

3.1 *Clostridium novyi-NT* (*C. novyi-NT*)

Muchos tumores sólidos, como el leiomioma, el melanoma y el carcinoma hepatocelular, presentan zonas extensas de hipoxia y necrosis debido a una pobre vascularización. Estas condiciones dificultan la acción de tratamientos convencionales como la radioterapia o la quimioterapia, que dependen del suministro sanguíneo para su eficacia. Sin embargo, estos mismos entornos constituyen nichos ideales para bacterias anaerobias como *Clostridium spp.*, capaces de colonizar selectivamente dichas regiones. En este contexto, *C. novyi-NT* (una variante no toxigénica) ha emergido como un agente oncolítico eficiente, capaz de destruir selectivamente el tejido tumoral hipóxico y desencadenar respuestas inmunitarias locales [2].

Además este microorganismo presenta una gran capacidad de inducir lisis tumoral directa, modulación inmunitaria y efectos sinérgicos con terapias convencionales, lo cual convierte a esta bacteria en una candidata destacada para nuevas estrategias terapéuticas [4], [10]. Los avances recientes en biología sintética han permitido la modificación de cepas como *C. novyi-NT* mediante la eliminación del gen de la toxina alfa, reduciendo así su toxicidad sistémica y conservando su capacidad de germinar exclusivamente en entornos hipóxicos [10], [13].

C. novyi-NT, obtenida de esta forma mediante ingeniería genética, representa el modelo más investigado en este campo. Esta cepa no contiene genes insertados adicionales, pero mantiene su habilidad de colonizar tumores bajo condiciones de hipoxia severa, induciendo necrosis y una potente respuesta inmunitaria, incluyendo la atracción de células inmunes y liberación de citocinas inflamatorias [10], [13]

Asimismo, se puede destacar que varios estudios preclínicos han demostrado que las esporas de *C. novyi-NT* pueden ser administradas tanto por vía intratumoral (IT) como intravenosa (IV), mostrando germinación específica en el núcleo hipóxico del tumor. En modelos animales (ratones, conejos, perros), se han observado necrosis tumoral localizada y respuestas objetivas, incluyendo reducción parcial o total del tumor en hasta un 37,5 % de los casos en perros con cáncer espontáneo [13]. Igualmente, en estudios en ratones con gliomas implantados, la administración intratumoral resultó en necrosis focal con efectos inmunomoduladores duraderos.

Cabe destacar que se han realizado ensayos en humanos con inyecciones intravenosas repetidas de endosporas, seguidas de tratamientos antibióticos para controlar la infección. Se debe subrayar que esta estrategia permite múltiples ciclos terapéuticos con un riesgo infeccioso manejable [13], [14]. Además, el gran tamaño de su genoma y su capacidad de replicarse sin necesidad de lisar células huésped facilitan la inserción de genes terapéuticos, minimizando la pérdida del transgén y el riesgo de recombinación con el ADN humano.

Este microorganismo también puede actuar en combinación con quimioterapia o radioterapia para superar las limitaciones de los tratamientos convencionales, bajo el enfoque COBALT (Combination Bacteriolytic Therapy) [4]. Desarrollando cepas capaces de expresar moléculas inmunomoduladoras, aumentando la especificidad y reduciendo la toxicidad sistémica mediante una acción focalizada en el microambiente tumoral [13].

A pesar del optimismo, varios autores advierten sobre la necesidad de equilibrar cuidadosamente la capacidad terapéutica de *Clostridium* con estrictas salvaguardas biotecnológicas, dada su naturaleza potencialmente patógena [4], [10], [14], debido a que puede presentar efectos adversos como fiebre o abscesos en presencia de tumor, aunque son generalmente controlables con antibióticos y soporte clínico adecuado [14].

C. novyi-NT representa una herramienta ideal para inmunoterapia dirigida contra tumores sólidos. Su capacidad de colonizar microambientes hipóxicos, inducir destrucción tumoral y activar el sistema inmunológico la posicionan como un vector valioso dentro de las terapias bacterianas emergentes. No obstante, su aplicación clínica requiere optimizaciones adicionales en cuanto a seguridad, selectividad y estrategias de combinación terapéutica.

3.2 *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* (*S. Typhimurium*)

La utilización de *S. Typhimurium* como vector para el tratamiento del cáncer ha recibido una atención creciente en los últimos años debido a su notable capacidad para colonizar tumores sólidos, particularmente en regiones hipóxicas, necróticas y metastásicas. La acumulación preferencial de este microorganismo en el tejido tumoral puede ser entre 10^3 y 10^4 veces mayor que en tejidos normales, lo cual representa una ventaja sustancial respecto a la especificidad de otros tratamientos oncológicos tanto en modelos animales como en humanos [12]. Esta capacidad permite que la bacteria actúe como vehículo para la administración localizada de agentes terapéuticos, resguardándolos de la degradación sistémica y del sistema inmunológico del huésped. Es de esta manera que, diversos estudios han confirmado que esta colonización tumoral ocurre en cuestión de días, lo que facilita intervenciones terapéuticas rápidas [12]. *S. Typhimurium* también puede ser modificada mediante diversas estrategias de ingeniería genética, tales como la implementación de sistemas de secreción de proteínas, bacterias fantasmas, mecanismos de lisis controlada y sistemas de quórum sensing, lo cual amplía significativamente su potencial terapéutico [4], [12].

Una de las cepas más estudiadas en modelos preclínicos y clínicos es VNP20009, una variante atenuada de *S. Typhimurium* en la que se han eliminado genes de virulencia como *msbB* (implicado en la síntesis de LPS) y *purI* (relacionado con la biosíntesis de purinas), reduciendo así la toxicidad sistémica y limitando su proliferación fuera del tumor [4]. Esta cepa ha sido diseñada para expresar genes terapéuticos como la desaminasa de citosina de *Escherichia coli*, permitiendo la conversión del profármaco 5-fluorocitosina (5-FC) en el agente quimioterapéutico 5-fluorouracilo (5-FU) directamente en el sitio tumoral [4], [12].

Otra estrategia innovadora es el desarrollo de la cepa VXM01, basada en *S. Typhimurium* Ty21a, la cual incorpora un plásmido que expresa el receptor VEGFR2, un antígeno endotelial tumoral, con el objetivo de inducir una respuesta inmunitaria antiangiogénica [12]. En modelos murinos, se ha demostrado que VXM01 reduce la vascularización tumoral y retrasa el crecimiento de tumores sólidos, como se evidenció en estudios de cáncer pancreático.

Respecto a estudios preclínicos, se ha encontrado resultados alentadores: *S. Typhimurium* logra colonizar selectivamente el microambiente tumoral, activa linfocitos T e induce necrosis parcial de los tumores. Es de esta forma que varios autores reportaron que cepas de dicho microorganismo, administradas por vía intravenosa en ratones con melanomas B16 o cáncer de colon, alcanzaron ratios de colonización de hasta 1000:1 respecto a tejidos sanos [4]. Lo cual denota la potente actividad antitumoral en modelos animales [12].

No obstante, la aplicación clínica ha sido más compleja. En un ensayo de fase I cepas de esta bacteria fueron administrada por vía intravenosa e intratumoral a más de 45 pacientes con cáncer avanzado. Si bien no se observaron eventos de toxicidad crítica y *S. Typhimurium* persistió en los tumores hasta por dos semanas, la respuesta antitumoral fue limitada [4]. De forma similar, el ensayo clínico de VXM01 en pacientes con cáncer pancreático evidenció seguridad e inmunogenicidad, con activación de linfocitos T específicos para VEGFR2, aunque los efectos clínicos fueron transitorios [12].

S. Typhimurium representa un vector microbiano con gran potencial para la inmunoterapia contra el cáncer, gracias a su especificidad tumoral, facilidad de modificación genética y capacidad de inducir respuestas inmunes. Aun así, se necesitan estrategias combinadas y estudios clínicos adicionales para mejorar su eficacia y garantizar su seguridad a largo plazo.

3.3 *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*)

Una de las estrategias más optimistas en la inmunoterapia contra el cáncer involucra el uso de *L. monocytogenes*, una bacteria grampositiva y anaerobia facultativa. Aunque *Listeria* es comúnmente reconocida por su papel como patógeno alimentario, muchas de las características que la hacen virulenta han sido rediseñadas y aprovechadas para su uso como vector de administración terapéutica en oncología [4].

L. monocytogenes presenta ventajas únicas frente a otros vectores bacterianos, especialmente por su capacidad para infectar preferencialmente células presentadoras de antígenos (APC), replicarse de manera intracelular, y diseminarse entre células mediante mecanismos mediados por el citoesqueleto [15]. Estas propiedades le permiten evadir la degradación lisosomal, facilitar la entrega de antígenos tumorales o material genético al citoplasma, e inducir una respuesta inmune eficiente.

Asimismo, esta especie bacteriana contiene una proteína clave en este mecanismo conocida como listeriolisina O (LLO), que permite la liberación de contenido vacuolar al citoplasma. Esta propiedad ha sido incorporada a estrategias de administración con microesferas de ácido poliláctico-glicólico (PLGA), facilitando la presentación antigénica por el complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC-I), lo que promueve la activación de linfocitos T específicos contra células tumorales [4].

Para reducir la virulencia de la bacteria y potenciar su utilidad clínica, se han desarrollado cepas atenuadas mediante deleciones genéticas, como la plataforma LADD (*Listeria Attenuated Double Deletion*), que implica la eliminación de los genes *actA* e *inlB*. También se han explorado versiones contra antígenos como PSA prostático y HER2, empleando fragmentos de LLO como adyuvantes inmunológicos [4], [15].

En cuanto a estudios clínicos, algunos candidatos han alcanzado fases I y II, reportaron que tanto ANZ-100 (vector vacío) como CRS-207 (con mesotelina) fueron seguros hasta dosis de 10^9 - 10^{10} CFU, con efectos adversos transitorios como fiebre y aumento de citocinas. En este estudio, un 37% de los pacientes sobrevivió al menos 15 meses después del tratamiento, y se observaron respuestas inmunes específicas contra la mesotelina y LLO [16].

En un ensayo independiente, se administró la vacuna con *L. monocytogenes* a 25 pacientes con cáncer cervicouterino avanzado, con una respuesta parcial en uno de ellos y enfermedad estable en siete. Aunque el 40% presentó eventos adversos grado 3, no se registraron efectos letales, estableciendo la seguridad del vector en humanos. En otro ensayo con pacientes con cáncer de próstata metastásico, ADXS-PSA (solo o en combinación con pembrolizumab) no produjo respuestas objetivas, pero sí una mejora en la supervivencia sin toxicidad adicional [15].

A pesar del gran potencial demostrado, los beneficios clínicos hasta ahora han sido modestos, centrados principalmente en estabilización de la enfermedad y extensión de la supervivencia. Por ello, la investigación actual se enfoca en la optimización del vector, el uso de adyuvantes inmunológicos, y la combinación con otras terapias, como inhibidores de puntos de control inmunitario [4], [15].

Por lo expuesto anteriormente, se puede afirmar que *L. monocytogenes* atenuada representa una plataforma terapéutica alentadora por su capacidad de inducir respuestas inmunitarias citotóxicas efectivas y específicas contra células tumorales. Aunque los resultados clínicos aún no alcanzan una eficacia contundente, sus propiedades biológicas y resultados preclínicos alentadores la consolidan como uno de los vectores bacterianos más investigados en inmunoterapia contra el cáncer.

3.4 *Escherichia coli* (*E. coli*)

E. coli ha sido ampliamente manipulada para aplicaciones biotecnológicas y médicas, incluyendo su potencial en el tratamiento del cáncer. Al igual que *Salmonella*, se ha demostrado que ciertas cepas de *E. coli* administradas por vía intravenosa pueden localizarse y proliferar en regiones hipóxicas del tumor, aprovechando la estructura desorganizada del microambiente tumoral [4]. Esta capacidad de colonización permite usarla como vehículo para transportar agentes terapéuticos directamente al sitio tumoral, reduciendo efectos adversos sistémicos y aumentando la eficacia antitumoral.

Una de las cepas más estudiadas es *E. coli* Nissle 1917 (EcN), un probiótico no patógeno con capacidad de infiltrar la barrera tumoral y replicarse selectivamente en el límite entre tejido viable y necrótico [16]. En un enfoque innovador, esta cepa fue utilizada para producir minicélulas cargadas con doxorubicina, un agente quimioterapéutico que bloquea la enzima topoisomerasa y detiene la proliferación de células malignas. Además, se modificó genéticamente para expresar el péptido pHLIP, que permite la inserción dirigida en membranas celulares de bajo pH, facilitando la liberación del fármaco sin necesidad de modificaciones químicas adicionales [4].

Las estrategias terapéuticas con *E. coli* se han centrado en cepas no patógenas como EcN o K-12, modificadas para expresar proteínas inmunomoduladoras o antígenos tumorales [17]. Otros enfoques incluyen la expresión de citocinas inmunoestimulantes, como el interferón gamma (IFN- γ), directamente en el microambiente tumoral, o la producción de toxinas citotóxicas como ClyA, que potencia el efecto antitumoral cuando se combina con radioterapia [16].

En estudios preclínicos, la administración de estas cepas modificadas se ha realizado por varias vías: oral, intravenosa o intratumoral. Posteriormente, las bacterias colonizan de manera preferencial tumores colorrectales, hepáticos o metastásicos, donde liberan los antígenos diseñados o las proteínas terapéuticas. Este entorno permite la activación del sistema inmunitario mediante la presentación de los antígenos por células dendríticas y la expansión de linfocitos T específicos [17]. Además, se ha demostrado que vacunas bacterianas basadas en *E. coli* modificada inducen respuestas inmunes específicas, caracterizadas por disminuir poblaciones inmunosupresoras en el tumor [17].

Además de actuar como vector inmunoterapéutico, *E. coli* ofrece ventajas clave en comparación con otros microorganismos utilizados en inmunoterapia. Es uno de los organismos más estudiados en microbiología y genética. Esto facilita un diseño de cepas personalizadas, adaptadas a diferentes tipos de cáncer o combinaciones terapéuticas. La estabilidad genética, el control de expresión génica a través de promotores específicos y la facilidad de cultivo a gran escala refuerzan su atractivo como organismo modelo en biotecnología y bioingeniería.

A pesar de estos avances, las investigaciones con *E. coli* en inmunoterapia se han limitado hasta el momento a estudios preclínicos. No existen datos publicados recientes sobre ensayos clínicos en humanos con estas plataformas terapéuticas. Sin embargo, la evidencia acumulada sugiere un alto potencial de estas bacterias como "medicinas vivas", capaces de inducir respuestas inmunitarias antitumorales específicas y duraderas [16].

De esta manera se resalta que, *E. coli* es una herramienta versátil en el diseño de estrategias inmunoterapéuticas contra el cáncer. Su facilidad de manipulación genética, su capacidad para colonizar tumores, y su flexibilidad para expresar múltiples moléculas terapéuticas la posicionan como uno de los vectores bacterianos más prometedores en la medicina del futuro, donde será fundamental optimizar aspectos relacionados con la seguridad, como la regulación de la persistencia bacteriana, y explorar su combinación con otras inmunoterapias para maximizar su eficacia terapéutica en pacientes oncológicos.

3.5 *Bifidobacterium longum* (*B. longum*)

El uso de especies del género *Bifidobacterium* ha despertado un gran interés en la inmunoterapia oncológica, debido a sus propiedades antitumorales, como un microorganismo comensal con capacidad para colonizar de manera selectiva los tumores sólidos. Aunque los mecanismos exactos de sus efectos antitumorales aún no se comprenden completamente, diversos estudios han sugerido su potencial como plataforma bioingenierizada para ser un agente terapéutico [4].

Los estudios preclínicos han demostrado que cepas modificadas de *B. longum* pueden ser utilizadas como vectores para la entrega de metabolitos con propiedades anticancerígenas. Por ejemplo, se ha evidenciado que pueden ser manipuladas para sintetizar enterolactona a partir de ácidos grasos presentes en oligosacáridos de pectina (POS), lo que retrasa significativamente la progresión de leucemia en modelos murinos [4]. Esto posiciona a dicho microorganismo no solo como un probiótico beneficioso para la salud intestinal, sino como un vehículo activo en terapias dirigidas.

Una de las aplicaciones más prometedoras ha sido el uso de *B. longum* para la administración localizada del profármaco 5-fluorocitosina (5-FC). En particular, porta el gen de la enzima citosina desaminasa (CD) de *E. coli*, la cual convierte la 5-FC en el agente quimioterapéutico activo 5-fluorouracilo (5-FU) únicamente en el sitio tumoral. Este plásmido fue introducido en *B. longum*, generando una cepa modificada capaz de colonizar tumores hipóxicos de forma selectiva gracias a su naturaleza anaerobia [4].

En estudios realizados con ratones que presentaban tumores mamarios espontáneos inducidos con DMBA, se administró *B. longum* modificado tanto por vía intravenosa como intratumoral. Posteriormente, la administración de 5-FC permitió que su conversión en 5-FU ocurriera en el microambiente tumoral, donde se encontraba activa la enzima CD. Esta conversión localizada permitió reducir de manera significativa la masa tumoral sin generar efectos secundarios en tejidos sanos. Además, no se detectaron reacciones inmunológicas adversas, como anafilaxia o anticuerpos contra la bacteria transfectada, lo que resalta su bajo perfil inmunogénico [4].

La capacidad de actuar como vector de terapia génica dentro del tumor sin inducir respuestas inmunológicas sistémicas convierte a *B. longum* en una herramienta sumamente efectiva. Más allá de su rol como vector, se ha demostrado que esta especie puede inducir apoptosis en células cancerosas y reducir el riesgo de cáncer al restaurar la salud del ecosistema intestinal [18]. Esta capacidad para interactuar con el sistema inmunológico podría contribuir indirectamente a la eficacia de terapias antitumorales, en combinación con otros enfoques inmunoterapéuticos.

Recientemente, la presencia de *B. longum* intestinales ha sido correlacionada con una mejor respuesta a tratamientos inmunoterapéuticos en pacientes oncológicos, incluso sin manipulación genética directa de la bacteria. Esto sugiere que

su influencia en el microambiente tumoral, y en particular en la respuesta inmune del huésped, puede ser relevante para el éxito clínico de ciertas terapias, como los inhibidores de control inmunológico [18].

Una característica fundamental que distingue a las especies de *Bifidobacterium* de otras bacterias oncolíticas es su seguridad intrínseca. A diferencia de microorganismos patógenos atenuados como *Salmonella* o *Clostridium*, *B. longum* es un anaerobio no patógeno y comensal habitual del tracto gastrointestinal humano, lo que facilita su aceptación clínica [4]. Su capacidad para colonizar selectivamente regiones hipóxicas en tumores sólidos, sumada a su baja inmunogenicidad, lo convierte en un candidato ideal para terapias dirigidas y de administración localizada.

No obstante, hasta la fecha no se han realizado varios ensayos clínicos en humanos con *B. longum* para el tratamiento del cáncer [19]. Su uso permanece en fase preclínica, aunque con resultados muy alentadores. La eficacia de esta terapia también puede variar según factores individuales, como la composición del microbioma intestinal del paciente, su predisposición genética, estilo de vida y otros factores ambientales que influyen en la capacidad de colonización y persistencia de *B. longum* en el organismo huésped [18].

Por tanto, es evidente la necesidad de un enfoque personalizado para maximizar los beneficios terapéuticos, debido a que representa una oportunidad biológica segura, eficaz y altamente adaptable para la administración dirigida de terapias contra el cáncer. Su capacidad de actuar como vector para profármacos, su influencia positiva sobre la respuesta inmune y su perfil no inmunogénico lo posicionan como una herramienta clave en la próxima generación de terapias microbianas. Si bien se requieren más investigaciones y ensayos clínicos para validar su uso en humanos, los estudios preclínicos actuales ofrecen un panorama optimista respecto a su futura integración en tratamientos oncológicos personalizados.

3.6 Ventajas y limitaciones de su implementación clínica

El desarrollo de terapias basadas en bacterias para el tratamiento del cáncer ha ganado gran interés en la última década. Microorganismos como *C. novyi-NT*, *S. Typhimurium*, *L. monocytogenes*, *E. coli* y *B. longum*, pueden colonizar selectivamente el microambiente tumoral, especialmente en regiones hipóxicas o necróticas, donde los tratamientos convencionales presentan dificultades para actuar.

A través de la ingeniería genética, la biología sintética y la bioingeniería, estas bacterias se modifican para expresar proteínas terapéuticas, activar profármacos o inducir respuestas inmunitarias específicas contra el tumor, mostrando prometedores resultados preclínicos [4], [18]. A continuación, en la Tabla 1 se presentan las ventajas y limitaciones clínicas principales de cada especie bacteriana utilizada en terapias oncológicas.

TABLA 1 - VENTAJAS Y LIMITACIONES CLÍNICAS DEL USO DE BACTERIAS GENÉTICAMENTE MODIFICADAS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Bacteria	Ventajas clínicas	Limitaciones clínicas	Referencias bibliográficas
<i>C. novyi-NT</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Anaerobia estricta: Coloniza eficazmente zonas necróticas e hipóxicas del tumor. - Potente lisis tumoral mediada por esporulación y replicación en tumores sólidos. - En estudios preclínicos mostró regresión tumoral significativa y estimulación inmune. - Se ha combinado con quimioterapia y radioterapia para mejorar resultados. 	<ul style="list-style-type: none"> -Ineficaz en tumores sin regiones hipóxicas o bien vascularizados. -Riesgo de toxicidad sistémica si no se controla la germinación. -Requiere administración intratumoral. -Ensayos clínicos humanos aún son escasos. 	[2], [10], [13], [14], [19]
<i>S. Typhimurium</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Capacidad de colonizar tumores hipóxicos y normóxicos. -Alta especificidad tumoral (10³-10⁴ veces más en tumores que en tejidos sanos). -Ingeniería versátil: Portadora de genes terapéuticos, citoquinas y antígenos tumorales. -Vías de administración múltiples (IV, oral, IT). -Estudios clínicos en fase I demostraron colonización sin toxicidad grave. 	<ul style="list-style-type: none"> -Resultados clínicos modestos pese a buena colonización. -Necesita combinaciones con otras terapias (e.g., radioterapia, inhibidores de puntos de control) para mayor eficacia. -Preocupación pública por su asociación con enfermedades alimentarias. -Inmunogenicidad variable entre individuos. 	[4], [12]

<i>L. monocytogenes</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Fuerte inmunoestimulación mediada por células T CD8+. -Capacidad de infectar células dendríticas y presentar antígenos tumorales. -Se han desarrollado cepas seguras como Lm-LLO y ADXS11-001. -Puede ser combinada con vacunas terapéuticas o citoquinas. 	<ul style="list-style-type: none"> -Potencialmente letal si no está adecuadamente atenuada. -Estudios clínicos aún en desarrollo temprano. -Puede inducir reacciones inflamatorias sistémicas si hay escape de control. -Debe administrarse con precaución en pacientes inmunocomprometidos. 	[4], [11], [15]
<i>E. coli</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Amplia plataforma genética y facilidad de manipulación. -Puede expresar proteínas recombinantes terapéuticas (e.g. citoquinas, enzimas). -Algunas cepas son probióticas y bien toleradas. -Potencial como vehículo de terapia génica o vacunas. 	<ul style="list-style-type: none"> -Riesgo de transferencia horizontal de genes. -Posibilidad de revertir a estado patógeno si no está bien controlada. -Eficacia limitada si no se combina con sistemas de activación específica o targeting tumoral. -Colonización tumoral menos eficiente que <i>Salmonella</i> o <i>Clostridium</i>. 	[4], [16], [17]
<i>B. longum</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Bacteria probiótica con excelente perfil de seguridad. -Coloniza preferentemente microambientes hipóxicos de tumores. -Puede expresar enzimas terapéuticas como citosina deaminasa (conversión de 5-FC a 5-FU). -Apta para administración oral y combinaciones con profármacos. 	<ul style="list-style-type: none"> -Baja potencia inmunoestimulante por sí sola. -Menor capacidad invasiva y de penetración tumoral. -Limitada evidencia en estudios clínicos avanzados. -Su eficacia depende fuertemente del sistema farmacológico asociado. 	[4], [11], [18]

Fuente: Elaboración propia, 2025

La eficacia terapéutica de las bacterias modificadas puede potenciarse significativamente mediante su combinación con estrategias convencionales como la quimioterapia y la radioterapia. Diversos estudios han demostrado que la colonización bacteriana del microambiente tumoral puede alterar la estructura del tejido neoplásico, favoreciendo la penetración de agentes quimioterapéuticos y reduciendo la presión intersticial tumoral [7], [9]. Por ejemplo, *C. novyi-NT* ha mostrado sinergia con oxaliplatino y doxorrubicina, incrementando la lisis celular en tumores sólidos [13]. Del mismo modo, cepas de *S. Typhimurium* han sido combinadas con quimioterapia convencional para lograr una mayor destrucción tumoral, especialmente en modelos resistentes [12]. En el caso de la radioterapia, ciertas bacterias pueden sensibilizar las células tumorales al daño inducido por radiación, además de amplificar la respuesta inflamatoria local, lo que resulta en una mayor regresión del tumor [4].

Por otro lado, la combinación con inmunoterapia representa una de las estrategias más prometedoras en la optimización del uso de bacterias antitumorales. Algunas cepas modificadas, como *L. monocytogenes* y *S. Typhimurium*, han sido diseñadas para expresar antígenos tumorales o citoquinas inmunomoduladoras (como IL-2 o IFN- γ), lo que favorece la activación de linfocitos T citotóxicos y una respuesta inmune adaptativa sostenida [4], [13]. Además, se ha explorado su uso en conjunto con inhibidores de puntos de control inmunitario (como anti-PD-1 o anti-CTLA-4) [19], potenciando la eficacia de estas terapias al reconfigurar el microambiente tumoral hacia un estado más inmunogénico. En este contexto, *E. coli*, ha surgido como una plataforma versátil para la expresión de antígenos tumorales y citoquinas, permitiendo su integración en esquemas de inmunoterapia combinada [17]. Aunque su capacidad de colonización tumoral es menor que la de otras bacterias como *Salmonella* o *Clostridium*, su uso como vector para terapias génicas o para la entrega localizada de agentes inmunomoduladores ha sido evaluado en combinación con terapias sistémicas, mostrando efectos sinérgicos en modelos murinos [16]. Este enfoque combinado no solo mejora la especificidad y eficacia del tratamiento, sino que también reduce la probabilidad de recurrencias tumorales, al estimular una memoria inmunológica de largo plazo.

3.7 Proyección de tasas de éxito de la Bacterioterapia en oncología

Tasa de éxito estimada del 2011 al 2022 de estudios reportados

Con base en la revisión bibliográfica realizada, se calculó la tasa de éxito de las bacterias genéticamente modificadas empleadas en terapias oncológicas, considerando los resultados experimentales descritos en los estudios recientes. Para cada especie microbiana analizada se obtuvo un valor representativo de efectividad, tomando en cuenta su capacidad de colonización tumoral, especificidad terapéutica, activación inmunológica y perfil de seguridad.

A continuación, en la Tabla 2, se presenta una síntesis de estos datos, recopilados de investigaciones que evalúan el desempeño de estas bacterias en contextos oncológicos. Los valores reflejados en función de los reportes científicos disponibles, lo cual permite una comparación objetiva entre las distintas especies utilizadas como vectores terapéuticos.

TABLA 2 - TASA DE ÉXITO DE BACTERIAS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Año/ Unidad biológica	Tasa de Éxito (%)	Tipo de modelo experimental	Etapas de desarrollo	Referencias bibliográficas	Bacteria
2011 / Ratones	30	In vivo	Fase preclínica	[13]	<i>C. novyi-NT</i>
2012 / Ratones	35	In vivo	Fase preclínica	[13]	
2013 / Humanos (fase I)	42	In vitro	Fase preclínica	[13], [14]	
2014 / Humanos (fase I)	45	In vivo	Fase clínica	[2], [9]	
2015 / Ratones	40	In vivo	Fase preclínica	[4]	<i>S. Typhimurium</i>
2016 / Ratones	50	In vivo	Fase preclínica	[12]	
2017 / Perros	60	In vivo	Fase preclínica	[12]	
2018 / Humanos (fase I)	62	In vivo	Fase clínica	[12]	
2016 / Ratones	35	In vivo	Fase preclínica	[15]	<i>L. monocytogenes</i>
2017 / Humanos (fase I)	38	In vivo	Fase clínica	[4]	
2019 / Humanos (fase II)	45	In vivo	Fase clínica	[4]	
2020 / Humanos (fase II)	48	In vivo	Fase clínica	[4], [15]	
2018 / Ratones	30	In vivo	Fase preclínica	[16]	<i>E. coli</i>
2019 / Ratones	40	In vivo	Fase preclínica	[17]	
2020 / Humanos (fase I)	0	-	-	[16]	
2014 / Ratones	25	In vivo	Fase preclínica	[4]	<i>B. longum</i>
2015 / Ratones	30	In vivo	Fase preclínica	[18]	
2017- 2019 / Humanos (fase I)	0	-	-	[18]	

Fuente: Elaboración propia, 2025

En la anterior Tabla 2, se presentó un resumen de los resultados de estudios preclínicos y clínicos sobre el uso de bacterias genéticamente modificadas en terapias oncológicas, organizados por año, unidad biológica utilizada, especie bacteriana, tipo de modelo experimental, etapas de desarrollo, referencias bibliográficas revisadas y tasa de éxito observada. Para las cinco especies bacterianas: *C. novyi-NT*, *S. Typhimurium*, *L. monocytogenes*, *E. coli* y *B. longum*. En conjunto, permite visualizar la evolución del desempeño terapéutico de estas bacterias modificadas y resalta su progresión hacia estudios clínicos con resultados prometedores.

Para comprender la eficacia de las bacterias genéticamente modificadas empleadas en inmunoterapia contra el cáncer, en base a la Tabla 2, se realizó un análisis comparativo, expuesto en la Figura 1, que permite observar la evolución de

cada cepa bacteriana a lo largo del tiempo, en distintas unidades biológicas (ratones, perros y humanos en fases I y II), y proporciona un panorama claro del potencial terapéutico alcanzado por cada especie bacteriana.

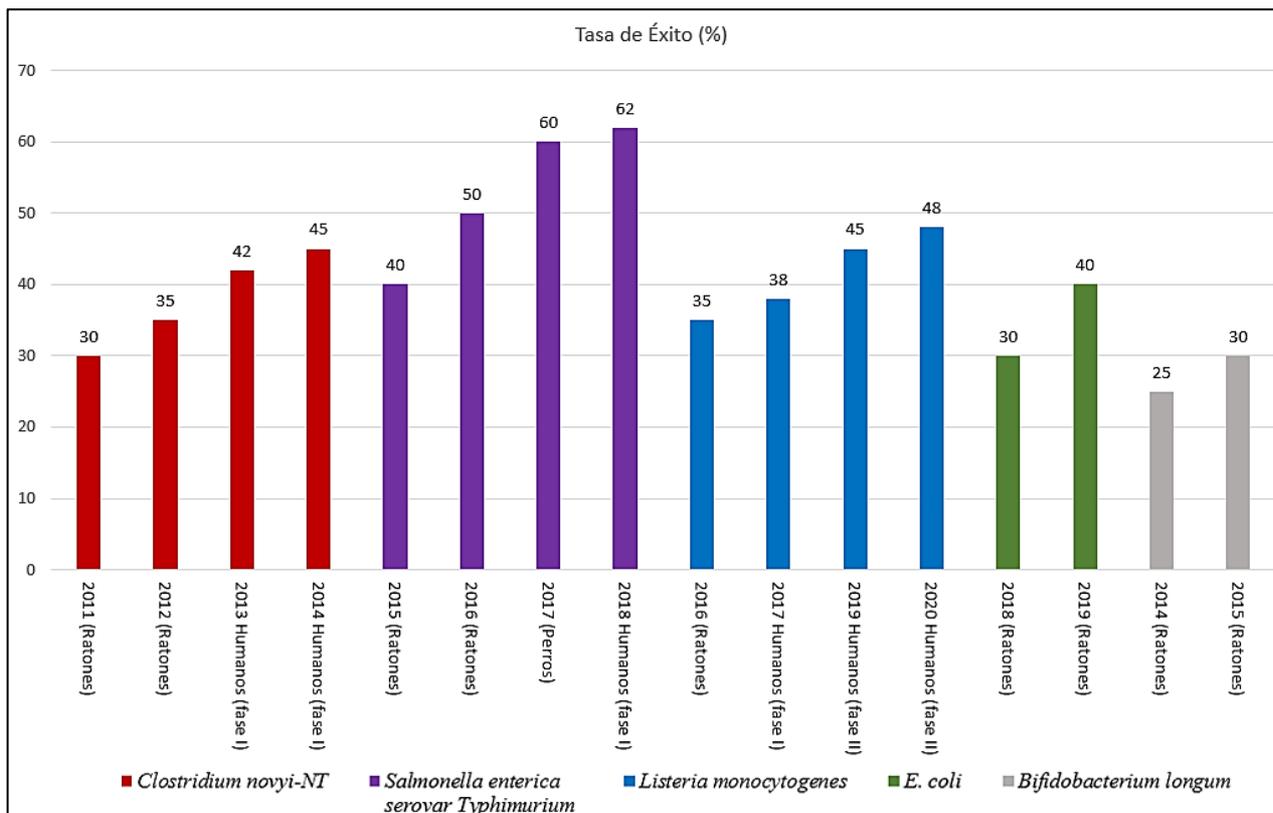


Figura 1: Tasa de éxito de bacterias en el tratamiento del cáncer

Fuente: Elaboración propia, 2025.

Es así como, la Figura 1 muestra un gráfico de barras con las tasas de éxito obtenidas en diversos estudios entre 2011 y 2020, organizadas cronológicamente y por especie bacteriana. Las barras representan el porcentaje de éxito observado en ensayos preclínicos y clínicos con diferentes bacterias modificadas: *C. novyi-NT*, *S. Typhimurium*, *L. monocytogenes*, *E. coli* y *B. longum*. Se evidencia una tendencia ascendente en la tasa de éxito a medida que los estudios avanzan hacia fases clínicas, especialmente en el caso de *S. Typhimurium* que alcanzan hasta un 62 % de eficacia en humanos. Por otro lado, especies como *B. longum* muestran tasas más moderadas, aunque consistentes en distintos modelos experimentales. Este gráfico permite comparar de forma visual el rendimiento terapéutico entre especies bacterianas, evaluar su progresión en fases clínicas y resaltar aquellas con mayor promesa como vectores eficientes en inmunoterapia oncológica.

Proyección de éxito estimada del 2025 al 2030

En base a la revisión bibliográfica realizada en este artículo, se identificaron diferentes estudios que evalúan el potencial terapéutico de ciertas bacterias en el tratamiento del cáncer. A partir de estos datos, se elaboró una proyección de éxito relativa para los próximos años, considerando tanto los avances tecnológicos como los resultados preliminares de investigaciones preclínicas y clínicas, cabe destacar que estas estimaciones se precisan solo para el tratamiento oncológico en humanos. Es así como, en la Figura 2, se expone una proyección, que no pretende ser un valor absoluto, sino una estimación comparativa del progreso esperado en la aplicación de distintas bacterias como herramientas terapéuticas.

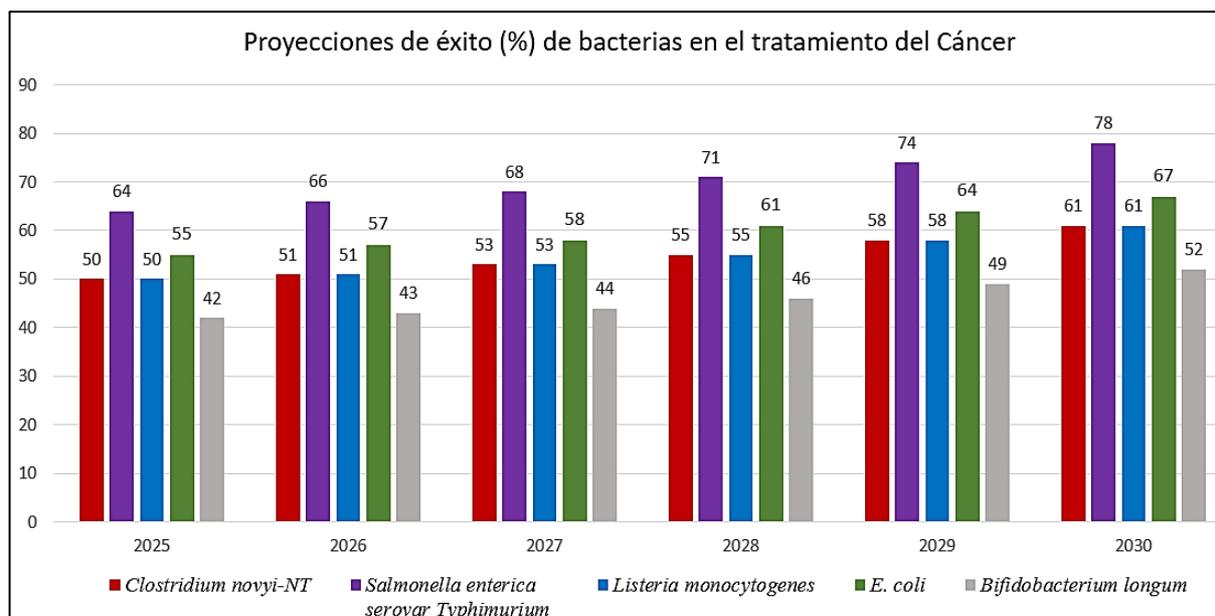


Figura 2: Proyección de éxito de bacterias en el tratamiento del cáncer

Fuente: Elaboración propia, 2025.

Por lo tanto, en la Figura 2 se muestra la proyección de éxito (%) de cinco tipos de bacterias: *C. novyi-NT*, *S. Typhimurium*, *L. monocytogenes*, *E. coli*, y *B. longum*, en el tratamiento del cáncer para los años entre el 2025 y el 2030, como herramientas para el tratamiento del cáncer en humanos en fase clínica.

A lo largo del periodo analizado, *S. Typhimurium* se proyecta como la bacteria con mayor eficacia terapéutica, alcanzando las mejores estimaciones, obteniendo así para la gestión del 2030 un 78% de éxito. Continúa *E. coli*, cuya proyección también aumenta de manera constante hasta alcanzar en el mismo año un 67% de eficacia. Posteriormente se encuentran *L. monocytogenes* y *C. novyi-NT* con un comportamiento más estable, y similar, ambas con un porcentaje de éxito del 61%. Finalmente, *B. longum* mantiene un desempeño más modesto, alcanzando un 52% en 2030.

Este análisis permitió identificar un crecimiento significativo en la tasa de éxito de estos, en el cual, se observó un patrón sostenido de incremento interanual, caracterizado por incremento promedio del 3–6 % anual en resultados positivos reportados. Como parte del enfoque responsable, se validó que ninguna proyección superara los umbrales fisiológicos o clínicos plausibles, evitando sobreestimaciones como tasas de éxito del 100 %. Esta proyección busca equilibrar el optimismo científico con la rigurosidad estadística, y sirve como base para el diseño futuro de ensayos y estrategias de investigación clínica.

4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La bacterioterapia, entendida como el uso terapéutico de bacterias modificadas genéticamente y su integración en plataformas inmunoterapéuticas, representa una frontera emergente e innovadora en la oncología moderna. A partir del análisis de la literatura científica, se evidencia que estas estrategias desafían los enfoques convencionales mediante propuestas más específicas, menos invasivas y potencialmente más efectivas, en especial para tumores sólidos de difícil acceso o resistentes a tratamientos clásicos como la quimioterapia o la radioterapia [4], [10], [12].

Las bacterias utilizadas como agentes terapéuticos han demostrado, en estudios preclínicos, un alto grado de especificidad tumoral, permitiendo actuar como vectores para la entrega dirigida de moléculas terapéuticas, estimuladores inmunológicos o agentes citotóxicos. Cada especie bacteriana revisada aporta características distintivas en distintos escenarios: *C. novyi-NT* ha mostrado un potencial notable al permitir su uso como portador de profármacos, inmunomoduladores y terapias génicas mediante la edición genética precisa [10]. La administración dirigida de metabolitos en microambientes tumorales hipóxicos ha sido potenciada por herramientas de biología sintética y biotecnologías emergentes como CRISPR y la inteligencia artificial. Este enfoque, al combinarse con terapias convencionales, apunta a una posible erradicación tumoral más efectiva y específica, aunque aún enfrenta limitaciones como el control de la toxicidad, la replicación bacteriana y la seguridad a largo plazo.

En cuanto a *S. Typhimurium*, se resalta su capacidad única de colonizar tumores hipóxicos y su adaptabilidad mediante técnicas de bioingeniería, debido que sus cepas han sido evaluadas en modelos animales y ensayos clínicos iniciales, con resultados que demuestran una alta especificidad tumoral, tolerancia aceptable y activación inmunitaria, aunque con efectos clínicos modestos hasta el momento [12]. La posibilidad de combinar estas cepas con quimioterapia, radioterapia o inhibidores de puntos de control inmunológico es una línea de investigación activa que podría mejorar su impacto terapéutico. Además, se ha observado que cepas específicas, como *S. Typhimurium* atenuadas, pueden responder a ciertos agentes inmunomoduladores o antibióticos sin comprometer la seguridad del paciente [11].

Por su parte, *L. monocytogenes* se destaca por su capacidad para invadir células presentadoras de antígenos y liberar antígenos tumorales al citoplasma, promueve la activación de linfocitos T citotóxicos [15]. Aunque los resultados clínicos han sido modestos, ha demostrado seguridad en humanos y potencial para combinarse con otras terapias. Por ello, se continúan investigando combinaciones con adyuvantes e inmunoterapias para potenciar su eficacia, consolidando a *Listeria* como una de las plataformas bacterianas más estudiadas en oncología.

Respecto a *E. coli* se la considera como un vector bacteriano altamente versátil en inmunoterapia oncológica, gracias a su facilidad de manipulación genética y su capacidad para colonizar selectivamente regiones hipóxicas del tumor. Cepas no patógenas como *E. coli* Nissle 1917 han sido modificadas para transportar quimioterapéuticos, expresar citocinas inmunoestimulantes y antígenos tumorales, capaces de inducir respuestas inmunitarias específicas y duraderas [16]. Su amplia caracterización genética, estabilidad y bajo costo de cultivo refuerzan su potencial en terapias personalizadas contra el cáncer, aunque aún se requieren estudios clínicos que validen su seguridad y eficacia en humanos.

Por otro lado, *B. longum* se perfila como un prometedor vector terapéutico en el tratamiento del cáncer gracias a su capacidad natural para colonizar selectivamente tumores sólidos y su perfil seguro como bacteria comensal no patógena. Ha sido modificada genéticamente para convertir profármacos como la 5-fluorocitosina en agentes quimioterapéuticos activos directamente en el microambiente tumoral, reduciendo efectos secundarios sistémicos [18]. Además, presenta baja inmunogenicidad, puede inducir apoptosis en células tumorales y modular positivamente la respuesta inmune del huésped [4]. Aunque su aplicación aún se encuentra en fase preclínica, los resultados obtenidos sugieren un alto potencial para su integración en terapias dirigidas y personalizadas contra el cáncer.

Cabe señalar que, a pesar del entusiasmo generado por la “Bacterioterapia contra el Cáncer”, los desafíos persisten. La heterogeneidad molecular de los tumores implica que un solo agente terapéutico bacteriano rara vez es suficiente, y será necesario un enfoque combinatorio para alcanzar una eficacia clínica significativa [4]. Las bacterias deben superar no solo las barreras inmunológicas del huésped, sino también el riesgo de toxicidad sistémica, mutación de plásmidos terapéuticos, colonización no deseada en dispositivos médicos y desarrollo de resistencia antimicrobiana. Además, se destaca que la bacterioterapia no es adecuada en pacientes inmunocomprometidos, lo cual restringe su aplicabilidad.

Asimismo, un aspecto relevante a considerar en futuras investigaciones sobre bacterioterapia oncológica es el destino de los microorganismos modificados genéticamente una vez finalizado el tratamiento. Si bien su acción terapéutica ha mostrado resultados prometedores en ambientes tumorales hipóxicos, aún se requiere mayor claridad sobre su comportamiento residual en el organismo y sobre los mecanismos para eliminarlos de forma segura.

En este artículo se demuestra que la bacterioterapia se encuentra en una fase de transición entre la promesa experimental y la aplicación clínica real. Los estudios preclínicos son alentadores, pero la traducción a resultados significativos en humanos aún requiere superar numerosos retos científicos, regulatorios, bioéticos y sociales. Se destaca que el futuro de la oncología probablemente estará cada vez más ligado a los avances en biotecnología bacteriana, siempre que se logre un equilibrio entre innovación, eficacia comprobada y seguridad clínica. Con el desarrollo continuo de plataformas bioingenieriles, nuevas combinaciones terapéuticas y tecnologías de liberación precisa, las bacterias podrían consolidarse como aliados clave en la medicina personalizada contra el cáncer.

REFERENCIAS

- [1] NIH, «Estadísticas del cáncer», Instituto Nacional del Cáncer, 7 de mayo del 2025, [En línea]. Disponible: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>. (Consultado 30 de mayo del 2025).
- [2] X. Feng *et al.*, «Novel insights into the role of *Clostridium novyi-NT* related combination bacteriolytic therapy in solid tumors (Review)», *Oncol. Lett.*, vol. 21, n.º 2, p. 110, dic. 2020, doi: 10.3892/ol.2020.12371.
- [3] OPS, «Bolivia comprometida con la respuesta nacional del cáncer desarrolló acciones de validación y revisión de normas nacionales con expertos y especialistas», Organización Panamericana de la Salud, 24 de noviembre del 2024, [En línea]. Disponible: <https://www.paho.org/es/noticias/28-11-2024-bolivia-comprometida-con-respuesta-nacional-cancer-desarrollo-acciones>. (Consultado 2 de junio del 2025).

- [4] K. H. Gupta, C. Nowicki, E. F. Giurini, A. L. Marzo, y A. Zloza, «Bacterial-Based Cancer Therapy (BBCT): Recent Advances, Current Challenges, and Future Prospects for Cancer Immunotherapy», *Vaccines*, vol. 9, n.º 12, p. 1497, dic. 2021, doi: 10.3390/vaccines9121497.
- [5] T. K. Naranjo-Vela y D. A. Rosero-Freire, «Inmunoterapia en el cáncer», *Rev. Peru. Cienc. Salud*, vol. 5, n.º 3, pp. 238-248, oct. 2023, doi: 10.37711/rpcs.2023.5.3.420.
- [6] K. B. Monterrozo Brán, «Inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de mama», *Rev. Cienc. Multidiscip. CUNORI*, vol. 8, n.º 1, pp. 1-13, may 2024, doi: 10.36314/cunori.v8i1.246.
- [7] F. Losa Gaspà, R. Legido Díaz, y S. Sánchez Pérez, «Cáncer de origen desconocido: diagnóstico, tratamiento y avances tecnológicos», *Med. Clínica*, vol. 165, n.º 5, p. 107118, nov. 2025, doi: 10.1016/j.medcli.2025.107118.
- [8] A. Ezponda, «Urgencias oncológicas en radiología: cuadros clásicos y desafíos actuales».
- [9] C. Lemus-Valdés y A. Padrón-Albertus, «Estrategias terapéuticas actuales en el tratamiento del cáncer de ovario», jul. 2023, doi: 10.5281/ZENODO.8148408.
- [10] S. Singh, G.-H. Kim, K.-R. Baek, y S.-O. Seo, «Anti-Cancer Strategies Using Anaerobic Spore-Forming Bacteria *Clostridium*: Advances and Synergistic Approaches», *Life*, vol. 15, n.º 3, p. 465, mar. 2025, doi: 10.3390/life15030465.
- [11] M. Luo, X. Chen, H. Gao, F. Yang, J. Chen, y Y. Qiao, «Bacteria-mediated cancer therapy: A versatile bio-sapper with translational potential», *Front. Oncol.*, vol. 12, p. 980111, oct. 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.980111.
- [12] R. P. Aganja, C. Sivasankar, A. Senevirathne, y J. H. Lee, «*Salmonella* as a Promising Curative Tool against Cancer», *Pharmaceutics*, vol. 14, n.º 10, p. 2100, oct. 2022, doi: 10.3390/pharmaceutics14102100.
- [13] J. Theys, A. V. Patterson, y A. M. Mowday, «*Clostridium* Bacteria: Harnessing Tumour Necrosis for Targeted Gene Delivery», *Mol. Diagn. Ther.*, vol. 28, n.º 2, pp. 141-151, mar. 2024, doi: 10.1007/s40291-024-00695-0.
- [14] J. Theys *et al.*, «Repeated cycles of *Clostridium*-directed enzyme prodrug therapy result in sustained antitumour effects in vivo», *Br. J. Cancer*, vol. 95, n.º 9, pp. 1212-1219, nov. 2006, doi: 10.1038/sj.bjc.6603367.
- [15] Y.-D. Ding *et al.*, «*Listeria monocytogenes*: a promising vector for tumor immunotherapy», *Front. Immunol.*, vol. 14, p. 1278011, oct. 2023, doi: 10.3389/fimmu.2023.1278011.
- [16] Y. Zhang *et al.*, «*E. coli* Nissle 1917-Derived Minicells for Targeted Delivery of Chemotherapeutic Drug to Hypoxic Regions for Cancer Therapy», *Theranostics*, vol. 8, n.º 6, pp. 1690-1705, 2018, doi: 10.7150/thno.21575.
- [17] M. Sadeghi, D. Mestivier, y I. Sobhani, «Contribution of pks+ *Escherichia coli* (*E. coli*) to Colon Carcinogenesis», *Microorganisms*, vol. 12, n.º 6, p. 1111, may 2024, doi: 10.3390/microorganisms12061111.
- [18] N. Daneshpour, «*Bifidobacterium* and the Immune System: A Key Player Against Gastrointestinal Cancers», *J. Microbiota*, vol. 1, n.º 3, oct. 2024, doi: 10.5812/jmb-154264.
- [19] K. M. Dailey *et al.*, «An intravenous pancreatic cancer therapeutic: Characterization of CRISPR/Cas9n-modified *Clostridium novyi-Non Toxic*», *PLOS ONE*, vol. 18, n.º 11, p. e0289183, nov. 2023, doi: 10.1371/journal.pone.0289183.