



Modulação da Microbiota Intestinal como Estratégia Terapêutica no Tratamento do Melanoma

Tuany Caroline Bernardi ¹, Vanessa Mazzardo ², Isabele Dallacort ², Ana Maria Miyawaki Paulino ², Maria Eduarda Madalozzo ², Bernardo Augusto Barancelli ², Aline Reinert Dazzi ², Daniel Hummig ³, Natally Gabrielly Martin Fernandes ², Flávia Teston Furlan ², Bruna Luana Chapla ², Matheus Henrique Vilani ⁴, Tulio Tozzi Fedrigo ².

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

A microbiota intestinal, uma comunidade complexa de microrganismos, tem emergido como modulador crucial na homeostase do hospedeiro e na resposta a doenças como o melanoma, um câncer de pele altamente agressivo. Este artigo revisa os mecanismos pelos quais a microbiota influencia o desenvolvimento, progressão e resposta terapêutica do melanoma. A interação entre a microbiota e o sistema imunológico é analisada, mostrando como os microrganismos comensais modulam a resposta imune inata e adaptativa por meio da interação com células dendríticas, macrófagos, linfócitos T, e da produção de citocinas e quimiocinas. Também se discute o impacto de metabólitos microbianos, como ácidos graxos de cadeia curta, ácidos biliares secundários e compostos fenólicos derivados da dieta, na sinalização celular e modulação do microambiente tumoral. Estratégias emergentes, como o uso de probióticos, prebióticos, antibióticos seletivos, transplante de microbiota fecal e intervenções dietéticas, são avaliadas pelo seu potencial em otimizar a resposta terapêutica e mitigar efeitos adversos. A integração de abordagens baseadas na modulação microbiana pode transformar o tratamento do melanoma, melhorando a eficácia terapêutica e a qualidade de vida dos pacientes. Futuras pesquisas devem focar na personalização dessas intervenções, considerando a composição microbiana individual dos pacientes e os mecanismos subjacentes a essas interações.

Palavras-chave: Microbiota Intestinal, Melanoma, Imunoterapia, Terapia Antitumoral, Metabolismo Microbiano.



ABSTRACT

The gut microbiota, a complex community of microorganisms, has emerged as a crucial modulator of host homeostasis and the response to diseases such as melanoma, a highly aggressive skin cancer. This article reviews the mechanisms by which the microbiota influences the development, progression, and therapeutic response of melanoma. The interaction between the microbiota and the immune system is analyzed, demonstrating how commensal microorganisms modulate innate and adaptive immune responses through interactions with dendritic cells, macrophages, T lymphocytes, and the production of cytokines and chemokines. Additionally, the impact of microbial metabolites, such as short-chain fatty acids, secondary bile acids, and diet-derived phenolic compounds, on cellular signaling and tumor microenvironment modulation is discussed. Emerging strategies, including the use of probiotics, prebiotics, selective antibiotics, fecal microbiota transplantation, and dietary interventions, are evaluated for their potential to optimize therapeutic responses and mitigate adverse effects. The integration of approaches based on microbial modulation could transform melanoma treatment, improving therapeutic efficacy and patient quality of life. Future research should focus on personalizing these interventions, taking into account individual microbial compositions and the underlying mechanisms of these complex interactions.

Keywords: Intestinal Microbiota, Melanoma, Immunotherapy, Antitumor Therapy, Microbial Metabolism.

Instituição afiliada – ¹ Universidade Estadual de Maringá. ² Universidade Paranaense. Universidade Paranaense. ³ Universidade Estadual de Londrina, Universidade Paranaense. ⁴ Fundação Assis Gurgacz.

Dados da publicação: Artigo recebido em 29 de Junho e publicado em 19 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-2875-2883>

Autor correspondente: Tuany Caroline Bernardi. tuany.bernardi@edu.unipar.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



INTRODUÇÃO

O melanoma é um câncer de pele originado nos melanócitos, células que produzem melanina, o pigmento que dá cor à pele. Este câncer é agressivo e tem alta capacidade de metastatizar, com incidência crescente nas últimas décadas. Além de fatores genéticos, como mutações nos genes BRAF, NRAS e p53, e fatores ambientais, como exposição à radiação UV, há evidências crescentes de que a microbiota intestinal influencia o desenvolvimento, progressão e resposta ao tratamento do melanoma (ROUTY *et al.*, 2024).

A microbiota intestinal, composta por trilhões de microrganismos, é essencial para a homeostase intestinal e sistêmica, afetando processos metabólicos, imunológicos e neurológicos. Alterações na microbiota, conhecidas como disbiose, estão associadas a várias condições patológicas, incluindo câncer (LAU; ZHANG; YU, 2023).

A interação entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico é particularmente relevante no contexto do câncer. A microbiota modula a resposta imunológica do hospedeiro e influencia o microambiente tumoral. Estudos recentes mostram que a composição da microbiota pode afetar a eficácia das terapias antitumorais, como a imunoterapia, essencial no tratamento do melanoma. Manipular a microbiota através de probióticos, prebióticos, antibióticos ou transplante de microbiota fecal (TMF) surge como uma estratégia promissora para melhorar a eficácia terapêutica e reduzir efeitos adversos (BOUFERRAA *et al.*, 2023; SZÓSTAK *et al.*, 2024).

Nesse contexto, este artigo tem como objetivo revisar os mecanismos pelos quais a microbiota intestinal influencia o desenvolvimento, progressão e tratamento do melanoma. A revisão será estruturada para abordar a modulação imunológica mediada pela microbiota, os efeitos metabólicos dos produtos derivados da microbiota, e as interações microbiota-terapia que podem potencializar ou inibir a resposta terapêutica. Além disso, serão discutidas estratégias emergentes para manipulação da microbiota como adjuvantes terapêuticos no tratamento do melanoma.

METODOLOGIA

Este estudo foi conduzido com o objetivo de sintetizar as evidências mais recentes sobre a interação entre a microbiota intestinal e o melanoma, considerando publicações dos últimos cinco anos (2019-2024). A busca foi realizada em bases de dados científicas, incluindo PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando termos-chave como "microbiota", "melanoma", "imunoterapia", "quimioterapia", "probióticos", "prebióticos", e "transplante de microbiota fecal".

Critérios de inclusão abrangeram estudos originais, revisões sistemáticas e metanálises publicados em inglês ou português, que abordassem a relação entre a microbiota e a resposta terapêutica no melanoma. Foram excluídos artigos que não tratassem diretamente do tema, bem como estudos com animais ou *in vitro* que não apresentassem relevância clínica evidente.

Após a triagem inicial, os artigos foram avaliados quanto à qualidade metodológica e pertinência ao tema. As informações extraídas foram organizadas em tópicos temáticos, focando nos mecanismos de interação entre a microbiota e o melanoma, além das abordagens terapêuticas promissoras envolvendo a modulação da microbiota. Os dados foram analisados de forma crítica, integrando as evidências encontradas para fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre o papel da microbiota na modulação da resposta terapêutica ao melanoma.

RESULTADOS

A MICROBIOTA INTESTINAL E O SISTEMA IMUNOLÓGICO

A microbiota intestinal influencia o sistema imunológico do hospedeiro por meio de interações intrincadas entre micróbios comensais e células imunes, que são vitais para o equilíbrio imunológico e a defesa de patógenos; no melanoma, essa modulação imune impulsionada pela microbiota pode impactar significativamente a resposta imune às células tumorais, influenciando assim a progressão do câncer (CHEN *et al.*, 2024).



A resposta imune inata é crucial para a defesa contra infecções e o monitoramento do tumor. A interação da microbiota intestinal com TLRs e PRRs nas células imunes intestinais influencia a resposta inata, afetando a ativação das células T e a polarização imune. As células dendríticas intestinais ligam a imunidade inata e adaptativa por meio da apresentação de antígenos, enquanto os macrófagos utilizam PRRs para produzir citocinas que auxiliam na destruição das células tumorais, mas também podem promover um ambiente inflamatório favorável ao tumor. A microbiota aumenta a infiltração e a eficácia antitumoral de neutrófilos e células NK (VAN HENSBERGEN; HU, 2024).

A resposta imune adaptativa, essencial para a imunidade direcionada e duradoura contra tumores, é impulsionada pelos linfócitos T e B. A microbiota intestinal modula essa resposta afetando a diferenciação e a função dos linfócitos T, promovendo diversos subtipos, como células Tregs, Th1, Th2 e Th17. Metabólitos microbianos, como ácidos graxos de cadeia curta, aumentam a produção de Treg, que é vital para a tolerância imune e a prevenção de doenças autoimunes. No melanoma, níveis elevados de Treg no tumor podem suprimir a resposta antitumoral, enquanto bactérias comensais específicas podem promover a produção de citocinas que ativam as células T efetoras contra tumores (PAL *et al.*, 2022; MAKARANKA *et al.*, 2022).

A influência da microbiota intestinal na imunidade transcende o intestino, afetando as respostas imunes sistêmicas em locais distantes, incluindo o microambiente tumoral, por meio da produção de citocinas e quimiocinas. A comunicação bidirecional entre o intestino e órgãos remotos, facilitada pela microbiota, pode impactar as respostas imunes sistêmicas, influenciando a progressão do tumor e informando novas estratégias terapêuticas direcionadas à microbiota no tratamento do melanoma (WANG *et al.*, 2023).

METABOLISMO MICROBIANO E MELANOMA

A microbiota intestinal é uma poderosa usina bioquímica, influenciando processos fisiológicos e patológicos, como o melanoma. Produtos do metabolismo microbiano modulam o microambiente tumoral, impactando o crescimento, a progressão e a resposta ao tratamento do câncer. A disbiose pode aumentar a permeabilidade intestinal, permitindo a translocação de



microrganismos e metabólitos para a circulação sistêmica, contribuindo para a progressão do melanoma (SONG; PENG; GUO, 2024).

Produzidos pela fermentação de fibras dietéticas, AGCCs como acetato, propionato e butirato têm efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios. O butirato, por exemplo, inibe a proliferação de células tumorais e induz a apoptose, além de atuar como inibidor de histonas desacetilases (HDAC), modulando a expressão gênica e promovendo diferenciação e apoptose celular (ALVES COSTA SILVA *et al.*, 2024). Os AGCCs também promovem células T regulatórias (Tregs) e citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, que podem suprimir a resposta imunológica e facilitar a progressão do melanoma, embora seus efeitos variem com o estado imunológico do hospedeiro (JIA *et al.*, 2023; GUTIERREZ-MARTINEZ *et al.*, 2024).

Biotransformados pelas bactérias intestinais, os ácidos biliares secundários, como DCA e LCA, influenciam o metabolismo celular e a sinalização tumoral. O DCA ativa vias como NF- κ B e MAPK, promovendo inflamação, proliferação e invasão celular em melanomas. Além disso, esses ácidos podem ligar-se a receptores nucleares, como FXR e PXR, modulando a resposta das células tumorais ao microambiente inflamatório e à terapia (CHEN *et al.*, 2023; LIN *et al.*, 2022).

Metabolizados pela microbiota, compostos fenólicos, como flavonoides e resveratrol, possuem propriedades antitumorais. O ácido urolítico, derivado de elagitaninos, inibe a proliferação e induz apoptose em células de melanoma, enquanto o resveratrol aumenta a sensibilidade à quimioterapia e reduz a invasão e metastatização (ZEB *et al.*, 2024; POURHANIFEH *et al.*, 2021).

Os metabólitos microbianos não apenas afetam diretamente as células tumorais, mas também modulam o microambiente tumoral, influenciando a interação entre células tumorais e o sistema imunológico. A compreensão desses mecanismos pode abrir novas perspectivas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visem a microbiota como adjuvante no tratamento do câncer (CIERNIKOVA *et al.*, 2023).

INTERAÇÕES MICROBIOTA-MELANOMA E TERAPIA

A interação entre a microbiota intestinal e o melanoma é um campo de pesquisa que está ganhando destaque, pois revela como a composição e a funcionalidade dessas comunidades microbianas podem influenciar significativamente a resposta do hospedeiro aos tratamentos contra o câncer. Estudos têm demonstrado que a microbiota intestinal não apenas influencia, mas também pode modular a eficácia de diferentes terapias, como imunoterapia, quimioterapia e terapias alvo. Essa modulação ocorre por meio de diversos mecanismos, incluindo a alteração da resposta imunológica, o metabolismo dos fármacos e a manutenção da integridade da barreira intestinal (BOUFERRAA *et al.*, 2023).

A imunoterapia, especialmente com o uso de inibidores de checkpoint imunológico, revolucionou o tratamento do melanoma, permitindo que o sistema imunológico do paciente combata o tumor de forma mais eficaz. No entanto, a eficácia desses tratamentos varia amplamente entre os pacientes, e a microbiota intestinal tem sido identificada como um fator determinante nessa variabilidade. Pesquisas indicam que a composição da microbiota pode modular a resposta imune antitumoral, afetando diretamente a eficácia da imunoterapia (XIA *et al.*, 2024). Pacientes cuja microbiota é rica em espécies bacterianas específicas, como *Bifidobacterium* e *Akkermansia muciniphila*, tendem a apresentar uma resposta mais positiva aos inibidores de checkpoint, como os anticorpos anti-PD-1 e anti-CTLA-4. Essas bactérias parecem criar um microambiente mais propício para a ativação das células T, que são essenciais para a eliminação das células tumorais. Além disso, essas interações microbianas podem aumentar a produção de citocinas inflamatórias, como IFN- γ e TNF- α , que desempenham papéis cruciais na atividade antitumoral (DI LUCCIA *et al.*, 2024; TANG *et al.*, 2024).

A quimioterapia, uma abordagem tradicional no tratamento do melanoma, também é influenciada pela microbiota intestinal. A eficácia dos quimioterápicos pode ser alterada pela capacidade da microbiota de metabolizar esses medicamentos, afetando sua biodisponibilidade, eficácia e toxicidade. Por exemplo, alguns microrganismos intestinais têm a capacidade de metabolizar diretamente o 5-fluorouracil (5-FU), um quimioterápico amplamente utilizado, reduzindo sua eficácia no combate ao tumor (LO *et al.*, 2023). Por outro lado, a

microbiota pode também produzir enzimas que ativam pró-fármacos, melhorando a eficácia do tratamento. A composição microbiana variável entre pacientes pode, portanto, resultar em diferentes perfis de resposta à quimioterapia (JEONG *et al.*, 2024).

As terapias alvo, que focam em mutações específicas ou em vias de sinalização aberrantes nas células tumorais, também são potencialmente moduladas pela microbiota intestinal. A microbiota pode influenciar a expressão de genes relacionados ao metabolismo e à sinalização celular, impactando diretamente a eficácia dessas terapias. Por exemplo, ácidos biliares secundários, produzidos pela microbiota, podem ativar receptores nucleares que modulam vias de sinalização como PI3K/Akt e MAPK, que são frequentemente alvos de terapias no tratamento do melanoma (CORRALES *et al.*, 2022). Essa interação complexa entre a microbiota e os alvos terapêuticos sublinha a importância de considerar o microbioma como um fator integral no desenvolvimento de estratégias de tratamento personalizadas para o melanoma.

MANIPULAÇÃO DA MICROBIOTA COMO TERAPÊUTICA

Dado o impacto da microbiota na resposta terapêutica, estratégias para manipulá-la estão sendo exploradas como adjuvantes no tratamento do melanoma. Abordagens como o uso de probióticos, prebióticos, antibióticos seletivos, transplante de microbiota fecal (TMF) e intervenções dietéticas específicas são promissoras.

Os probióticos, compostos por microrganismos vivos que beneficiam a saúde do hospedeiro, têm mostrado potencial em melhorar a resposta imunológica e aumentar a eficácia de tratamentos como imunoterapia e quimioterapia. Espécies dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* têm sido amplamente estudadas. Os *Lactobacillus* podem aumentar a atividade das células T citotóxicas e a produção de citocinas como IFN- γ , que são cruciais para combater o melanoma (SAITO *et al.*, 2024). Já *Bifidobacterium* está associado à melhoria da função da barreira intestinal e à criação de um ambiente favorável à ação dos inibidores de checkpoint imunológico (PEI *et al.*, 2024). Estudos indicam que a administração de probióticos pode intensificar a infiltração de

células T no tumor, potencializando a resposta imunológica (TRIPODI *et al.*, 2023).

Prebióticos, como inulina e frutooligosacarídeos (FOS), são componentes alimentares não digeríveis que estimulam o crescimento de bactérias benéficas. Esses compostos são fermentados pela microbiota para produzir ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), que têm propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Suplementar com prebióticos pode promover a proliferação de bactérias benéficas e a produção de metabólitos que apoiam a resposta imunológica antitumoral (FELCHLE *et al.*, 2023).

O uso de antibióticos seletivos visa eliminar microrganismos patogênicos que comprometem a resposta ao tratamento, sem causar disbiose significativa. Algumas bactérias patogênicas produzem metabólitos que suprimem a imunidade ou interferem na eficácia dos quimioterápicos. A administração seletiva de antibióticos pode reduzir a carga dessas bactérias, favorecendo uma resposta imunológica mais eficaz contra o melanoma. No entanto, essa abordagem requer equilíbrio cuidadoso para evitar a destruição de microrganismos benéficos e a manutenção de um microbioma saudável (ANGRISH; AGHA; PEZO, 2021; GLITZA *et al.*, 2024).

O transplante de microbiota fecal (TMF) é uma técnica que envolve a transferência de microbiota de um doador saudável para um receptor, com o objetivo de restaurar um microbioma funcional. O TMF já demonstrou sucesso em infecções recorrentes por *Clostridium difficile* e está sendo investigado como uma terapia para o melanoma. Estudos indicam que o TMF pode reverter a disbiose associada ao câncer, melhorar a eficácia dos inibidores de checkpoint e aumentar a diversidade microbiana, o que está associado a melhores respostas terapêuticas (DAVAR *et al.*, 2024; NATARELLI *et al.*, 2024).

Intervenções dietéticas que aumentam a ingestão de fibras, polifenóis e ácidos graxos ômega-3 também podem influenciar positivamente a microbiota, promovendo a produção de metabólitos benéficos. Fibras alimentares suportam a produção de AGCCs, enquanto polifenóis, presentes em frutas, vegetais e chá verde, podem ser metabolizados pela microbiota em compostos com propriedades antitumorais. Dietas ricas em ômega-3, encontrados em peixes gordurosos e sementes de linhaça, têm propriedades anti-inflamatórias e podem



favorecer bactérias benéficas, potencializando a resposta imunológica e a eficácia dos tratamentos (MARTINELL *et al.*, 2023; MAARSE *et al.*, 2024).

Além dessas abordagens, o desenvolvimento de medicamentos que visem diretamente a microbiota ou seus metabólitos representa uma área emergente de pesquisa. Modificadores específicos da microbiota poderiam ser utilizados para aumentar a eficácia das terapias convencionais e minimizar efeitos adversos. A combinação de imunoterapia com moduladores da microbiota oferece potenciais sinergias, aumentando a eficácia do tratamento antitumoral (JI *et al.*, 2024; JIMINEZ; YUSUF, 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A modulação da microbiota intestinal emerge como uma fronteira promissora na luta contra o melanoma, com o potencial de transformar práticas clínicas e estratégias terapêuticas. Este estudo reforça a necessidade de uma abordagem integrada e multidisciplinar, que considere a microbiota como um componente central na personalização das terapias, contribuindo para a evolução das práticas oncológicas e para o bem-estar dos pacientes. Nos últimos cinco anos, a ciência tem consistentemente demonstrado a importância da microbiota intestinal na modulação da resposta imunológica e na eficácia das terapias antitumorais. Essas descobertas abrem novas oportunidades para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras, como o uso de probióticos, prebióticos, transplante de microbiota fecal e intervenções dietéticas específicas. Tais abordagens podem otimizar as respostas terapêuticas e minimizar os efeitos adversos dos tratamentos tradicionais.

Apesar dos resultados promissores, é essencial aprofundar a pesquisa sobre os mecanismos que regem essas interações, considerando a individualidade da microbiota de cada paciente. A personalização das terapias com base na composição microbiana específica pode representar um avanço significativo, oferecendo tratamentos mais eficazes e menos tóxicos. Futuras pesquisas devem integrar dados genômicos, metabolômicos e microbiômicos para uma compreensão holística do papel da microbiota no melanoma. Essa abordagem multidisciplinar é fundamental para o desenvolvimento de



tratamentos mais direcionados e personalizados, que possam melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ALVES COSTA SILVA, Carolina et al. Influence of microbiota-associated metabolic reprogramming on clinical outcome in patients with melanoma from the randomized adjuvant dendritic cell-based MIND-DC trial. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, p. 1633, 2024.

ANGRISH, Manish D.; AGHA, Arun; PEZO, Rossanna C. Association of antibiotics and other drugs with clinical outcomes in metastatic melanoma patients treated with immunotherapy. **Journal of Skin Cancer**, v. 2021, n. 1, p. 9120162, 2021.

CHEN, Luping et al. Interactions between toll-like receptors signaling pathway and gut microbiota in host homeostasis. **Immunity, Inflammation and Disease**, v. 12, n. 7, p. e1356, 2024.

CHEN, Wenbo et al. Bile acids promote the development of HCC by activating the inflammasome. **Hepatology Communications**, v. 7, n. 9, p. e0217, 2023.

CIERNIKOVA, Sona et al. Microbiome in Cancer Development and Treatment. **Microorganisms**, v. 12, n. 1, p. 24, 2023.

CORRALES, Eyleen et al. PI3K/AKT signaling allows for MAPK/ERK pathway independency mediating dedifferentiation-driven treatment resistance in melanoma. **Cell Communication and Signaling**, v. 20, n. 1, p. 187, 2022.

DAVAR, Diwakar et al. Randomized phase II trial of pembrolizumab/lenvatinib (P+ L)+/-responder fecal microbiota transplant (R-FMT) in PD-1 relapsed/refractory (R/R) cutaneous melanoma (MEL). 2024.

DI LUCCIA, Blanda et al. TREM2 deficiency reprograms intestinal macrophages and microbiota to enhance anti-PD-1 tumor immunotherapy. **Science immunology**, v. 9, n. 95, p. eadi5374, 2024.

FELCHLE, H. et al. Influence of Bacterial Metabolites on the Systemic Antitumor Immune Response after Radiation Therapy in Combination with Immune Checkpoint Inhibitors. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 117, n. 2, p. e229, 2023.

GLITZA, Isabella C. et al. Randomized placebo-controlled, biomarker-stratified phase Ib microbiome modulation in melanoma: impact of antibiotic preconditioning on microbiome and immunity. **Cancer Discovery**, v. 14, n. 7, p. 1161-1175, 2024.

GUTIERREZ-MARTINEZ, Veronica Dayali et al. Uncovering a novel mechanism: Butyrate induces estrogen receptor alpha activation independent of estrogen stimulation in MCF-7 breast cancer cells. **Genetics and Molecular Biology**, v. 47, n. 1, p. e20230110, 2024.



JEONG, Yoon et al. Microbial β -Glucuronidase Hydrogel Beads Activate Chemotherapeutic Prodrug. **ACS Applied Materials & Interfaces**, 2024.

JIA, Zhenhua et al. The mechanism of sodium butyrate on the growth of mouse B16 melanoma cells by inhibiting the differentiation of M2-type macrophages and down-regulating the expressions of VEGF and TGF- β . **Biotechnology and Genetic Engineering Reviews**, p. 1-11, 2023.

JI, Guofeng et al. Targeting bacterial metabolites in tumor for cancer therapy: An alternative approach for targeting tumor-associated bacteria. **Advanced Drug Delivery Reviews**, p. 115345, 2024.

JIMINEZ, Victoria; YUSUF, Nabiha. Role of the Microbiome in Immunotherapy of Melanoma. **The Cancer Journal**, v. 29, n. 2, p. 70-74, 2023.

LAU, Harry Cheuk Hay; ZHANG, Xiang; YU, Jun. Gut microbiota and immune alteration in cancer development: implication for immunotherapy. **eGastroenterology**, v. 1, n. 1, 2023.

LIN, Xing et al. Hsa_circ_0103232 promotes melanoma cells proliferation and invasion via targeting miR-661/RAB3D. **Cell Cycle**, v. 21, n. 17, p. 1811-1826, 2022.

LIU, Xia; HOFT, Daniel F.; PENG, Guangyong. Tumor microenvironment metabolites directing T cell differentiation and function. **Trends in immunology**, v. 43, n. 2, p. 132-147, 2022.

LO, Emily Kwun Kwan et al. Gut microbiota: Impact on 5-fluorouracil efficacy and toxicity. **Current Opinion in Toxicology**, p. 100423, 2023.

PAL, Subhashis et al. The microbiome restrains melanoma bone growth by promoting intestinal NK and Th1 cell homing to bone. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 132, n. 12, 2022.

MAARSE, Boukje C. Eveleens et al. Impact of fibre supplementation on microbiome and resilience in healthy participants: A randomized, placebo-controlled clinical trial. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 34, n. 6, p. 1416-1426, 2024.

MAKARANKA, Stanislau et al. The gut microbiome and melanoma: A review. **Experimental Dermatology**, v. 31, n. 9, p. 1292-1301, 2022.

MARTINELLI, Serena et al. Synergistic strategies for gastrointestinal cancer care: unveiling the benefits of immunonutrition and microbiota modulation. **Nutrients**, v. 15, n. 20, p. 4408, 2023.

NATARELLI, Nicole et al. The Gastrointestinal Microbiome and Immune Checkpoint Inhibitors: A Review of Human Interventional Studies Among Melanoma Patients. **Journal of Drugs in Dermatology: JDD**, v. 23, n. 2, p. 78-84, 2024.

PEI, Bo et al. Bifidobacterium modulation of tumor immunotherapy and its mechanism. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, v. 73, n. 5, p. 94, 2024.



POURHANIFEH, Mohamad H. et al. Resveratrol: a new potential therapeutic agent for melanoma?. **Current medicinal chemistry**, v. 28, n. 4, p. 687-711, 2021.

ROUTY, Bertrand et al. Melanoma and microbiota: Current understanding and future directions. **Cancer cell**, v. 42, n. 1, p. 16-34, 2024.

ROWAIYE, Adekunle et al. Gut microbiota alteration-cancer relationships and synbiotic roles in cancer therapies. **The Microbe**, p. 100096, 2024.

SAITO, Suguru et al. Probiotic lactic acid bacteria promote anti-tumor immunity through enhanced major histocompatibility complex class I-restricted antigen presentation machinery in dendritic cells. **Frontiers in Immunology**, v. 15, p. 1335975, 2024.

SHEN, Alan et al. Germline variant positive melanoma patients exhibit an enhanced inflammatory microenvironment. **Cancer Research**, v. 83, n. 7_Supplement, p. 5963-5963, 2023.

SIPOS, Dávid et al. Encapsulation protocol for fecal microbiota transplantation. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 14, p. 1424376, 2024.

SONG, Panwei; PENG, Zhi; GUO, Xiaohuan. Gut microbial metabolites in cancer therapy. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, 2024.

SZÓSTAK, Natalia et al. Gut Mycobiota Dysbiosis Is Associated with Melanoma and Response to Anti-PD-1 Therapy. **Cancer Immunology Research**, v. 12, n. 4, p. 427-439, 2024.

TANG, Xiaoyu et al. Tumor microbiota affects the efficacy of tea polyphenols therapy in breast tumor. **Food Bioscience**, p. 104500, 2024.

TRIPODI, Lorella et al. Bifidobacterium affects antitumor efficacy of oncolytic adenovirus in a mouse model of melanoma. **IScience**, v. 26, n. 10, 2023.

VAMBHURKAR, Ganesh et al. Quality by Design Galvanized development of resveratrol loaded PLGA nanoparticles: In vitro and Ex vivo evaluation for the non-invasive treatment of metastatic melanoma. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 91, p. 105252, 2024.

VAN HENBERGEN, Vincent P.; HU, Xiaoyu. Pattern recognition receptors and the innate immune network. In: **Molecular Medical Microbiology**. Academic Press, 2024. p. 407-441.

XIA, Liliang et al. The Gut Microbiota Improves the Efficacy of Immune-checkpoint Inhibitor Immunotherapy against Tumors: from Association to Cause and Effect. **Cancer Letters**, p. 217123, 2024.

ZEB, Falak et al. Molecular crosstalk between polyphenols and gut microbiota in cancer prevention. **Nutrition Research**, v. 124, p. 21-42, 2024.

WANG, Man et al. The crosstalk between the gut microbiota and tumor immunity: Implications for cancer progression and treatment outcomes. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 1096551, 2023.