



► 23 Octubre, 2017

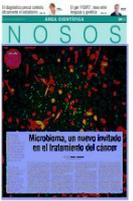
FLORA BACTERIANA

El microbioma se perfila como otro factor en el manejo individualizado del cáncer

PÁGS. 21 Y 22



JAUME COSIALS



▶ 23 Octubre, 2017

ASOCIANDO
 Células tumorales cultivadas con bacterias en un experimento del Instituto Weizmann

Microbioma, un nuevo invitado en el tratamiento del cáncer

MADRID **SONIA MORENO**
 soniamb@diariomedico.com

Nuevos estudios avalan la posibilidad de que modular el microbioma intestinal de los pacientes podría ser útil en cáncer.

La flora bacteriana en otros tejidos también podría tener claves en un tratamiento personalizado del tumor.

La microbiota humana ha pasado en cuestión de pocos años de ser un gran desconocido a considerarse un "superórgano", al que cada vez se atribuye la modulación de más procesos del organismo. También crecen las evidencias de que la microbiota, y en especial la intestinal, puede influir en el desarrollo del cáncer e incluso de que podría tener un papel en la respuesta a los tratamientos. Asimismo, aunque gran parte de los micro-

organismos de la flora humana se encuentra en el tracto digestivo, también se indaga en la asociación de los localizados en otras partes del cuerpo y la enfermedad tumoral.

De momento, las investigaciones que se centran en estas relaciones se encuentran en el ámbito experimental y preclínico, y arrojan más preguntas que conclusiones firmes, pero todo apunta, según coinciden los expertos consultados por DIARIO

MÉDICO, a que el microbioma se postula como un nuevo agente dentro del tratamiento individualizado del cáncer.

Juan José Lasarte, director del Programa de Inmunología e Inmunoterapia del CIMA de la Universidad de Navarra, resume el contexto: "En modelos preclínicos, la respuesta del paciente al tratamiento del cáncer se ha mejorado modulando el microbioma intestinal. De hecho, se sabe que el microbioma intes-

tinal tiene una composición alterada en muchas enfermedades, incluido el cáncer. Además, se ha investigado cómo el tratamiento del cáncer con agentes microbianos o sus productos tiene el potencial de reducir tumores. Sin embargo, el microbioma también podría influir negativamente en el pronóstico del cáncer a través de la producción de toxinas y metabolitos potencialmente oncogénicos por parte de las bacterias. Por lo tan-



23 Octubre, 2017

ZZDM NUSUS MICROBIOLOGIA

DEL 23 AL 29 DE OCTUBRE DE 2017

►to, los futuros tratamientos anti-neoplásicos deberían combinar la modulación del microbioma y sus productos con los nuevos agentes inmunoterapéuticos, y también con los tratamientos más convencionales, como la quimioterapia, que trata de atacar directamente a las células malignas".

INMUNOTERAPIA

Un aval importante de que el microbioma intestinal podría explicar la respuesta a los nuevos agentes inmunoterápicos llega de dos estudios independientes, uno francés y otro estadounidense, que publicó *Science* en 2015. En ambos, la efectividad de algún inhibidor de las moléculas del sistema inmune, los *checkpoint* CTL4 y PD-L1, se vio comprometida al modificar con antibióticos la flora de los ratones.

Otros dos trabajos siguen esa pista, ya en pacientes, según ha destacado Giuliana Magri, del Laboratorio de Biología de las Células B del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), en Barcelona, en unas jor-

Lo idóneo sería obtener fórmulas para cambiar el microbioma sin tener que recurrir a organismos vivos, no exentos de riesgo de toxicidad

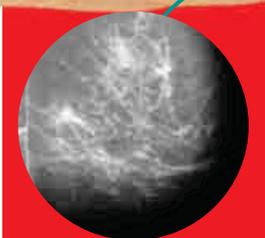
nadas sobre inmunoterapia celebradas en este centro.

Por un lado, el estudio dirigido por Eric Pamer, del Centro del Cáncer Memorial Sloan Kettering, en Nueva York, mostraba en *Nature Communications* en 2016 que la composición de la microbiota intestinal de los pacientes con cáncer, en concreto una mayor presencia de *Bacteroidetes*, podía protegerles de la colitis, un efecto secundario asociado al tratamiento con un inhibidor de CTL4.

Y este año, en el simposio internacional de Inmunoncología Clínica, Vancheswaran Gopalakrishnan, del Centro del Cáncer M.D. Anderson, en Houston, ha presentado un trabajo en el que se recogieron muestras de heces de cerca de 200 pacientes con melanoma metastásico tratados con antiPD-1. "Así vieron una asociación entre la composición y diversidad de la microbiota y la eficacia del tratamiento. Los que respondieron a la terapia tenían un microbioma más diverso; además, caracterizaron algunas especies que podrían estar relacionadas, en concreto, la abundancia de *Clostridia*". Magri remarca que en lo que sí parece haber un consenso es en que la pérdida de diversidad constituye un elemento negativo.

Sobre los mecanismos de acción detrás de estas asociaciones no

ALGUNAS PISTAS PARA ENTENDER EL 'ONCO-MICROBIOMA'



BACTERIAS EN MAMA

La cirujana Tina J. Hieken, de la Clínica Mayo, observó en 33 pacientes que se intervenían quirúrgicamente que las lesiones benignas presentaban una población microbiana muy diferente de las tumorales; en estas, había más *Fusobacterium*, *Atopobium* y *Lactobacillus*. Hieken, que ahora está ampliando este estudio, confía en que en un futuro pueda prevenirse el cáncer modulando el microbioma.

ÚTIL EN CRIBADO

El microbioma podría ser una valiosa herramienta de cribado en tumores aún faltos de detección precoz, como el de páncreas. Algunos estudios (*Gut*, 2016) han postulado que el microbioma oral, en concreto, la presencia de *Porphyromonas gingivalis* y de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* se podría asociar con más riesgo de páncreas, pero aún faltan más evidencias. El Grupo de Epidemiología Genética y Molecular del CNIO que dirige Núria Malats tiene en marcha un ambicioso estudio multicéntrico europeo, en colaboración con el EMBL de Heidelberg, en el que se incluyen muestras biológicas diversas de 2.300 pacientes y 1.500 sujetos controles. En

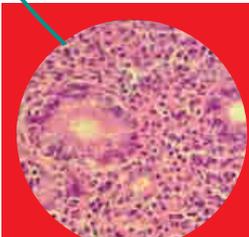
hay hallazgos concluyentes. "Los estudios de 2015 proponían que la microbiota activa las células dendríticas y esa determinación se traduciría a su vez en una mayor activación de las células TCD8 antitumorales", expone la también investigadora visitante en el Hospital Mount Sinai, en Nueva York.

¿Se contempla esta posible asociación de microbiota y respuesta al tratamiento en los estudios clínicos? El científico Juan José Lasarte contesta que "se está considerando la utilización de ciertos



INTRATUMORALES

Un 76 por ciento de las muestras de adenocarcinoma pancreático presentaban bacterias, sobre todo *Mycoplasma hyorhinis*, comparadas con el 15 por ciento de las muestras de páncreas sano. Así lo ha reflejado un estudio que llevaron a cabo en el Instituto Weizmann, de Israel. Si la bacteria o el tumor fueron lo primero es una de las preguntas que habrá que contestar.



EFFECTO DE EQUIPO

Barry Marshall contribuyó a vincular infección por *H. pylori* y cáncer gástrico, por lo que mereció el Nobel de Medicina; otra decena de microbios se relacionan con el desarrollo de tumores, entre ellos *Fusobacterium* en el colon o *Salmonella enterica* en la vesícula biliar. Pero ahora también se estudia el efecto de cambios en el conjunto, más que un solo agente bacteriano.

plena fase de análisis, Malats reconoce, con cautela, que "estamos observando en estas muestras que la relación podría establecerse más con el microbioma intestinal. Tampoco podemos afirmar ahora si la influencia viene de un microorganismo concreto o de una disbiosis, pero tenemos una muestra amplia y bien caracterizada y esperamos tener resultados en los próximos meses".

antibióticos para modificar la microbiota de los pacientes. Así, aunque parece aconsejable evitar la exposición repetida a antibióticos de amplio espectro, se ha sugerido la utilidad de manipular racionalmente la composición del microbioma utilizando antibióticos específicos, probióticos o formulaciones prebióticas". No obstante, añade que "el uso de microorganismos vivos puede provocar efectos adversos por su potencial patogenicidad y la posibilidad de adquirir resistencia a antibió-

EN OTROS ÓRGANOS

También el microbioma que se localiza en tejidos diferentes al intestinal podría tener utilidad en el manejo del cáncer e incluso en su prevención. De hecho, ya se su-

giere la existencia de un microbioma en el cáncer de mama: "Hay suficientes evidencias que sostienen la existencia de un microbioma que es diferente en el tejido de mama, obtenido en un entorno estéril, que presenta cáncer del que no tiene el tumor. Además, las bacterias que se han encontrado en el tejido mamario son diferentes de las que se localizan en la piel de la mama o en otras zonas anatómicas", explica a DM Tina Hieken, cirujana oncológica de la Clínica Mayo, y autora de un estudio en *Scientific Reports* en 2016 donde se constataba la presencia de esas diferencias microbianas entre el tejido mamario de pacientes con cáncer y de las que presentaban lesiones benignas.

Aún más reciente es el hallazgo, que apareció hace unas semanas en *Science*, de que la mayoría de los tumores pancreáticos humanos contienen una bacteria *Mycoplasma* capaz de degradar el quimioterápico gemcitabina en un metabolito inactivo. Así lo expuso a DM uno de sus autores, Ravid Straussman, del Instituto Weiz-

mann de Ciencias, en Israel, a su paso por Madrid en unas jornadas de su centro y del CNIO, auspiciadas por la Fundación Ramón Areces. "Mi sensación es que hay un nuevo jugador en el cáncer. Sabemos, por ejemplo, que hay más bacterias en los tumores que en el tejido sano". Su grupo estudia ahora unas 2.000 muestras tumorales. "Los protocolos de recopilación que eviten la contaminación son cruciales", afirma al aludir a nuevos métodos de estudio en este campo incipiente.

La investigación en microbioma busca ir más allá de la composición para caracterizar la función, con técnicas genómicas avanzadas

Giuliana Magri abunda en esa necesidad de optimizar las técnicas de investigación, tanto las de cultivo de las bacterias -"que cubre a un porcentaje mínimo de todas las de la microbiota"-, como las de análisis funcional: "Se está empezando a sustituir la secuenciación del ARN ribosomal 16S (16S rRNA) por la de todo el genoma (*shotgun sequencing*), para aportar información genética y no solo de la composición bacteriana, y además datos de los hongos, arqueas, protozoos... que pueden ser muy relevantes. En dos individuos sanos, la composición de la flora intestinal puede diferir, si bien su función sería equivalente. Por eso ahora la investigación indaga en qué hace la microbiota, intenta ir más allá que la composición".