

ANÁLISIS DE MICROBIOTA:

Rol de los microbios en la génesis del cáncer de colon

Un inédito estudio impulsado por el Instituto Oncológico FALP ha mostrado la relación entre las alteraciones en la población de microorganismos del intestino y el desarrollo de ese tipo de tumor.



Dr. Franz Villarroel, jefe del Laboratorio de Medicina Traslacional del Instituto Oncológico FALP.

Una serie de microorganismos que conviven con nuestro cuerpo en un vínculo que suele ser beneficioso forman la microbiota, componente que se encuentra en diversas partes de la anatomía y cuyo rol es mantener en forma el sistema inmunológico y actuar defensivamente contra agentes patógenos.

Presentes en las mucosas de las vías digestivas, respiratorias y de evacuación, además de la piel, entre otras zonas, este conjunto con carácter de colonia —que consta de bacterias, virus y hongos, también llamados comensales— evoluciona a lo largo de la vida de un individuo desde que empieza la lactancia hasta la madurez, y adquiere características que dependen de factores intrínsecos y ambientales.

Dentro del organismo, la microbiota varía de un órgano a otro: “Su composición no es igual en el intestino que en la boca o en áreas húmedas como las axilas y la entrepierna”, explica el Dr. Franz Villarroel, jefe del Laboratorio de Medicina Traslacional del Instituto Oncológico FALP, y destaca que son las alteraciones dramáticas en la población de estos microorganismos las que influyen en el desarrollo de enfermedades.

“Conocido como disbiosis, este desequilibrio abre la puerta para que comensales de otros sitios colonicen un órgano y se genere un proceso patológico”, precisa el especialista, quien encabeza un estudio que está desarrollando FALP en torno a la relación de la microbiota con el cáncer de colon y que involucra a equipos de Medicina Traslacional y Endoscopia de la Institución, y otros investigadores asociados.

Inédita en Chile —donde hasta ahora se ha analizado el nexo entre el componente microbiano y afecciones como las alergias alimentarias y el colon irritable, pero no con la aparición de tumores—, esta iniciativa abarca a 80 pacientes a quienes se les ha prescrito una colonoscopia para pesquisar una posible lesión oncológica. El Dr. Villarroel agradece la buena disposición y generosidad que han tenido los participantes, reforzando que “sin ellos no habría investigación”.

“Nació de la necesidad de entender el intestino de los chilenos, qué tan distinto es”, comenta el Dr. Villarroel sobre el estudio, que ha consistido en examinar las deposiciones de los participantes por medio de la secuenciación masiva, una técnica de biología molecular de última generación que permite analizar tanto el ADN humano como de los diferentes comensales una vez que ha sido extraído de las heces.

“Hasta ahora, basándonos en las muestras de 32 casos, hemos encontrado que 7 de ocho pacientes afectados por cáncer de colon presentan la *Fusobacterium nucleatum*, un microorganismo que vive naturalmente en la boca y que, en una situación de disbiosis —causada por falencias en la higiene bucal, una dieta rica en azúcares o un sistema inmune deprimido—, migra hacia el intestino y promueve el desarrollo de un tumor. Los resultados coinciden con lo descrito por la literatura científica en esta materia”, dice el profesional.

A fines de junio, el Dr. Villarroel

Investigación pionera

El estudio realizado en FALP es el primer reporte sobre microbiota intestinal en pacientes oncológicos en Chile. ¿Cómo se llevó a cabo?



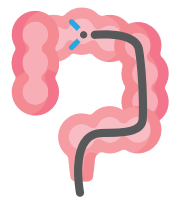
1 Enrolamiento:

Participaron pacientes mayores de 18 años de ambos sexos, con indicación de realizarse una colonoscopia, con o sin diagnóstico de cáncer a la fecha del examen. Todos firmaron un Consentimiento Informado para ser parte de este estudio.



2 Análisis molecular:

A partir de una muestra de deposición (heces) fresca y utilizando secuenciación masiva del ADN, se obtuvo el perfil microbiológico mediante el análisis del gen 16S bacteriano, el cual es único para cada especie de bacteria.



3 Grupos de estudio:

En base al informe de la colonoscopia y anatomopatológico, se clasificó a los pacientes según: si hubo hallazgos o no, si el hallazgo fue un pólipo o cáncer, el tipo de tumor y otras consideraciones.

Resultados

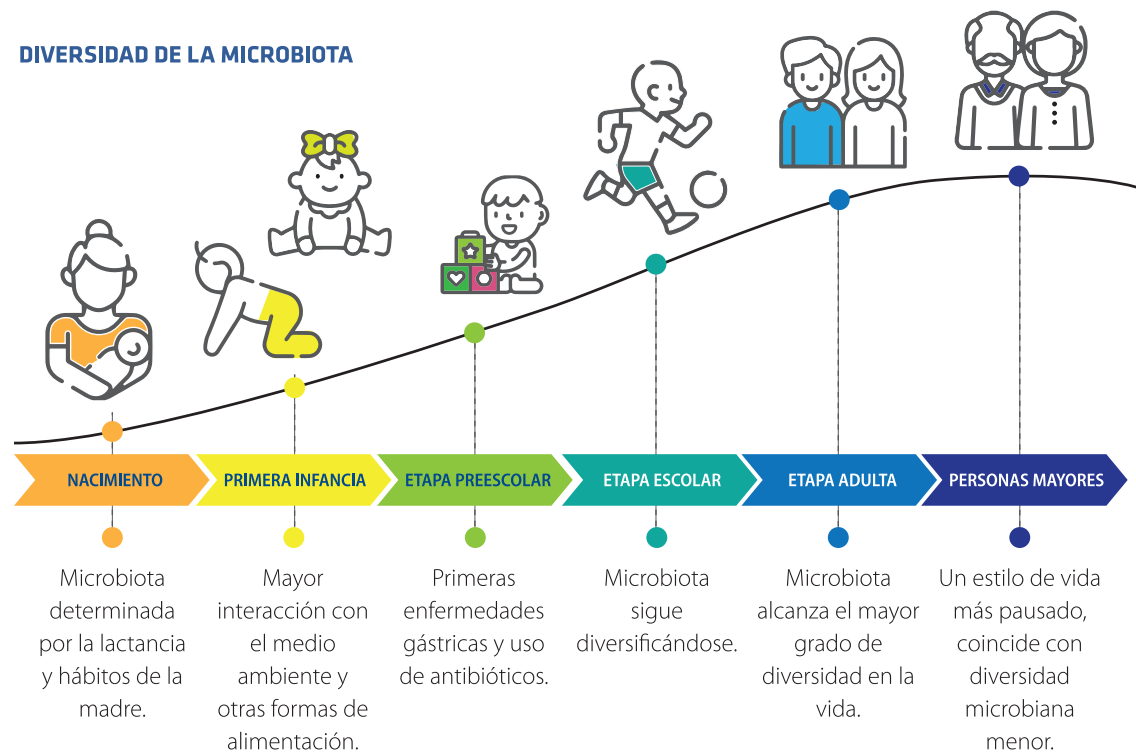
La principal conclusión es la identificación de una firma de microorganismos que parecen ser específicos para algunos tipos de tumores en la población chilena, como el caso de la *Fusobacterium nucleatum* en cáncer de colon. Si bien no se ha determinado la prevalencia de esta bacteria en la comunidad nacional, su control podría impactar en la incidencia de cáncer de colon.

¿Cómo cambia y se diversifica la microbiota intestinal?

La microbiota intestinal es el ecosistema de microorganismos que habitan y conviven en el intestino humano sin hacer daño. Es normal que, con el transcurso de los años, la microbiota vaya cambiando y diversificándose, producto de la alimentación, la interacción con el medio ambiente y los estilos de vida. Esto ocurre principalmente desde la lactancia hasta la adultez.

Cuando se produce un desequilibrio en la microbiota, se habla de disbiosis. Un ejemplo de disbiosis es la mayor presencia de algunas bacterias (patógenas o no patógenas) y disminución de las que son beneficiosas. La pérdida de la salud de la microbiota puede debilitar nuestro sistema inmune, así como aumentar el riesgo de padecer ciertas enfermedades.

DIVERSIDAD DE LA MICROBIOTA



presentó esta investigación en Barcelona en el marco de la XXIV versión del Congreso Mundial en Cáncer Gastrointestinal, que organiza la Sociedad Europea de Medicina Oncológica, y relata que el aspecto más comentado por los asistentes fue el hecho de que la *Fusobacterium* persiste en pacientes ya operados. “Asumimos que esta bacteria es promotora de cáncer de colon, pero si sigue presente aun cuando ya se extrajo el tumor, nos preguntamos si el mismo tumor la atrajo al intestino, en una señal de alerta. En adelante, evaluaremos la evolución de esos pacientes y eventuales recurrencias de la enfermedad”, explica.

Otro hallazgo relevante del estudio, que también incluye otros tipos de cáncer, es la identificación de perfiles específicos de microorganismos para tumores uterinos, de próstata, pulmón y lesiones benignas de la mama,

“como si fueran firmas microbianas únicas concernientes a un tipo de patología. Eso indica que podría haber mecanismos para clasificar a nuestros pacientes a través del intestino o al menos a partir de sus heces”, afirma.

En lo que se refiere al cáncer de colon, el especialista estima que esta investigación tendrá un impacto significativo en la pesquisa de esta patología. “En la actualidad, el método implica la aplicación de un test que detecta sangre oculta en las heces. Cuando la hay, eso constituye una bandera de alerta para sugerir una colonoscopia y confirmar si existe una lesión. El problema es que tiene una baja eficiencia, porque no siempre el sangrado en las heces está relacionado con cáncer de colon. Pero el médico sugiere de todos modos una colonoscopia, lo que equivale a aumentar aún más las ya abultadas listas de espera. La combinación de

ese examen con la secuenciación masiva de las heces elevaría la especificidad de la pesquisa. De ese modo, la presencia de la *Fusobacterium nucleatum* permite priorizar la realización de colonoscopias”, detalla.

Con el objetivo de mostrar cuán eficaz puede ser combinar ambas pruebas, el Dr. Villarroel cuenta que FALP espera iniciar el próximo año un estudio clínico entre habitantes de Panguipulli, la costa de Valdivia y Temuco que se atienden en el sistema público de salud. Estas comunas fueron elegidas tomando en cuenta que en ellas hay mayor riesgo de cáncer de colon y otras patologías gastrointestinales, al igual que sus limitaciones de acceso a exámenes. “Nuestra meta es convencer a pequeñas comunidades del beneficio que implica incorporar estas pruebas de laboratorio en sus rutinas”, afirma.



Revise un video sobre este tema con nuestros especialistas. Escanee el código QR acercando su celular con la cámara encendida.

OPINIÓN



Microbiota: Nueva diana en cáncer colorrectal

Dra. Elena Élez, Oncóloga Médica Investigadora Senior de la Unidad de Tumores Gastrointestinales y Neuroendocrinos Vall d’Hebron Institute of Oncology (VHIO), Vall d’Hebron Barcelona Hospital Campus.

El cáncer colorrectal es un problema de salud a nivel mundial, con una incidencia que va en aumento particularmente en pacientes menores de 50 años. Pese a que los programas de cribado poblacional han permitido mejorar el diagnóstico precoz, entre el 10-40% de pacientes pueden desarrollar metástasis, indicando que existe una necesidad de mejora en el abordaje de esta enfermedad. Aun así, cabe destacar que el diagnóstico y tratamiento de esta entidad ha mejorado drásticamente gracias a la incorporación de la investigación y nuevas tecnologías, particularmente para el desarrollo de lo que conocemos como terapias dirigidas.

Dichos fármacos interfieren en la función de una molécula previamente identificada en la célula tumoral, pero no en las células integrantes del tejido sano. Esta diana desempeñaría un papel fundamental en el crecimiento anormal y/o la capacidad de invasión y metástasis del tumor. La especificidad de este tipo de fármacos conllevaría una mayor eficiencia terapéutica respecto de la quimioterapia estándar, y además evitaría una toxicidad innecesaria a aquellos pacientes que, presumiblemente; no tuvieran potencial beneficio del tratamiento. Así, el microbioma intestinal emerge como un factor a tener en cuenta para mejorar la prevención del cáncer colorrectal, el diagnóstico precoz y el pronóstico, con un diseño futuro de tratamientos dirigidos. De hecho y según la revista Forbes, en 2020 se inició la década de la microbiota.

Entre las diferentes bacterias, la *Fusobacterium nucleatum* se ha descrito asociada al cáncer colorrectal. Esta bacteria facilitaría la generación de tumores a través de diversos mecanismos y su presencia en muestras de pacientes se ha correlacionado con patrones moleculares y clínicos específicos, como peor pronóstico e historia dietética occidental. No obstante, el conocimiento acerca de las interrelaciones microbiota, células cancerígenas, microambiente tumoral es escaso, por lo que se requiere de mayor investigación.

Por otro lado, la variabilidad inter-huésped del microbioma intestinal es elevada, ya sea por factores intrínsecos al mismo, o bien extrínsecos, como el área geográfica en la que reside, la dieta y el estilo de vida, haciendo difícil aún al día de hoy una generalización de resultados. Para sobrellevar las mencionadas limitaciones, en nuestro centro estamos desarrollando un estudio con distintos centros españoles que pretende mapear la infección por *F. nucleatum* a nivel geográfico, y así constatar que realmente no existen diferencias entre zonas geográficas y por tanto el potencial uso del microbioma en la clínica se podría generalizar.

Por otro lado, en el tejido tumoral, se pretende estudiar las interacciones de *F. nucleatum* con el microambiente tumoral y con las características epidemiológicas, clínico-patológicas, y moleculares de los pacientes. El objetivo final es la adquisición de una base sólida para la futura implementación de herramientas diagnósticas y pronósticas basadas en el microbioma, y para el desarrollo venidero de terapias dirigidas a la microbiota que mejoren la prevención y el tratamiento del cáncer colorrectal.

En cualquier caso, el estudio y modulación del microbioma se trata de una disciplina amplia y de gran complejidad. El trabajo multidisciplinar que incluya oncólogos, inmunólogos, gastroenterólogos, patólogos, bioinformáticos, entre otros, y sin duda alguna, la implicación de pacientes, familiares y comunidad es fundamental para analizar y comprender los datos derivados de estas investigaciones y entender de qué modo se debe modular la microbiota no sólo para mejorar el tratamiento del cáncer colorrectal sino incluso poder llegar a prevenirlo.