

**Del 14 al 15 de marzo, Barcelona**

**Hoja informativa núm. 3**

## **Cáncer de colon y de hígado: La microbiota intestinal ofrece alternativas para su futuro diagnóstico y tratamiento**

**La microbiota intestinal puede estar relacionada con el desarrollo del carcinoma colorrectal y del cáncer hepático. La revelación de los procesos subyacentes proporciona puntos de partida prometedores para la creación de nuevas medidas para su diagnóstico y tratamiento. Así lo demostraron los descubrimientos que el Prof. Robert F. Schwabe (Universidad de Columbia, Nueva York, EE. UU.) y el Dr. Peer Bork (Universidad de Heidelberg, Alemania) presentaron en la Cumbre Mundial de Microbiota Intestinal para la Salud de Barcelona (del 14 al 15 de marzo del 2015).**

### **Microbiota intestinal: una vía prometedora para el tratamiento del cáncer hepático**

Cada año más de 700 000 pacientes mueren de hepatocarcinoma en el mundo entero, lo que convierte a esta enfermedad en el segundo tipo cáncer que más muertes provoca.

**Cada año más de 700 000 pacientes mueren de hepatocarcinoma en el mundo entero, lo que convierte a esta enfermedad en el segundo tipo cáncer que más muertes provoca.**

«Solo un pequeño porcentaje de los pacientes son adecuados para someterse a procedimientos terapéuticos tales como el trasplante de hígado. Con una supervivencia media inferior a un año, el desarrollo de nuevos medicamentos sigue siendo un

objetivo importante. Además, los intentos que hasta ahora se han llevado a cabo para desarrollar estrategias profilácticas efectivas, de momento no han dado resultado», dijo el Prof. Robert F. Schwabe (Universidad de Columbia, Nueva York, EE. UU.).

En un 80 por ciento de los casos el hepatocarcinoma se manifiesta como cirrosis hepática tras décadas de lesiones crónicas, inflamación y cicatrización de heridas. Sin embargo, hasta hace poco, los vínculos causales exactos habían permanecido en la oscuridad. Ahora el Prof. Schwabe y sus colegas han determinado que la interacción entre las bacterias intestinales y los receptores de las células hepáticas es uno de los principales factores que favorecen el desarrollo de la enfermedad. Al contrario que el intestino, el hígado no dispone de su propia microbiota. En vez de ello, las bacterias y sus metabolitos llegan al hígado a través de la vena porta. La sangre de los pacientes con enfermedades crónicas de hígado

## Del 14 al 15 de marzo, Barcelona Hoja informativa núm. 3

tiene una mayor cantidad de estos compuestos intestinales. Los lipopolisacáridos (LPS), que son sustancias antiinflamatorias de la pared celular de las bacterias, juegan un papel decisivo. Su contraparte es el receptor de tipo toll 4 (TLR4) que forma parte del sistema inmunitario innato. Cuando estos receptores encuentran LPS, se desencadena una respuesta inmunitaria que provoca una inflamación crónica. Si bien esto no desencadena necesariamente el hepatocarcinoma, es en gran medida responsable de favorecer la enfermedad debido a una mayor proliferación de las células hepáticas. El Prof. Schwabe y sus colegas demostraron el papel causal de esta interrelación entre el receptor y las bacterias mediante experimentos con ratones en los cuales uno de los dos componentes estaba ausente: Los ratones cuyo gen TLR4 había sido inactivado mostraron un desarrollo tumoral significativamente menor, y lo mismo sucedió con los ratones cuyo TLR4 estaba intacto pero se habían criado libres de gérmenes o cuya microbiota intestinal se había visto mermada por los antibióticos<sup>1,2</sup>. Estos efectos se manifestaron incluso en estadios avanzados de la enfermedad. Los resultados fueron inversamente confirmados por el hecho de que, por otra parte, las perfusiones de LPS aumentaron el crecimiento del hepatocarcinoma.

«Nuestros hallazgos indican que centrarse en la microbiota intestinal para prevenir el cáncer hepático o, al menos, detener la proliferación de las células cancerosas es una vía prometedora. El papel fundamental de la microbiota intestinal en la génesis del hepatocarcinoma fue igualmente confirmado por el grupo del Prof. Eiji Hara, quien también presentó sus resultados en la Cumbre Mundial de Microbiota Intestinal para la Salud. El grupo del Prof. Hara demostró el papel esencial

*«Nuestros hallazgos indican que centrarse en la microbiota intestinal para prevenir el cáncer hepático o, al menos, detener la proliferación de las células cancerosas es una vía prometedora.»*

**Prof. Robert F. Schwabe**

que desempeña la microbiota intestinal en el fomento del hepatocarcinoma en el marco de la obesidad<sup>3</sup>. El éxito que hemos obtenido a través de la administración de antibióticos a ratones es de especial importancia para el desarrollo de futuros tratamientos», explicó el Prof Schwabe. Según él, los antibióticos no absorbibles, tales como la rifamixina, que solo desarrollan su acción en la microbiota intestinal y ya están administrándose a pacientes con enfermedades hepáticas para otros fines, podrían ser adecuados para la prevención del hepatocarcinoma en pacientes con enfermedades hepáticas en fases avanzadas. «Sin

**Del 14 al 15 de marzo, Barcelona**  
**Hoja informativa núm. 3**

embargo, necesitamos más estudios para poder trasladar nuestros descubrimientos a la práctica clínica», dijo el Prof. Schwabe.

**Análisis de la microbiota fecal para la detección precoz del cáncer colorrectal**

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tres tipos de cáncer más frecuentes con 600 000 muertes y más de 1,2 millones de casos nuevos anuales en el mundo entero. Si el CCR se detecta en un estadio temprano, las perspectivas del paciente son bastante buenas con una tasa de supervivencia de 5 años superior al 80 por ciento, pero esta desciende por debajo

**El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tres tipos de cáncer más frecuentes con 600 000 muertes y más de 1,2 millones de casos nuevos anuales en el mundo entero.**

del 10 por ciento si el cáncer ya se ha metastatizado cuando se realiza el diagnóstico. De ahí que, como señalara el Dr. Peer Bork, los programas de detección y prevención jueguen un papel fundamental para combatir esta enfermedad. Un procedimiento de detección ampliamente extendido es la prueba de sangre oculta en las

heces (PSOH) dirigida a detectar sangre proveniente de un sangrado gastrointestinal en las deposiciones que de otro modo no sería visible. Uno de los posibles orígenes de este tipo de sangrado es el CCR o sus precursores. No obstante, la PSOH no es suficientemente sensible ni específica como para identificar el CCR con seguridad, por lo que, en caso de que el resultado de la prueba sea positivo, hay que hacer una colonoscopia para confirmarlo. Con el fin de encontrar una técnica de detección alternativa que aúne el enfoque no invasivo de la PSOH con la precisión diagnóstica de la colonoscopia, el Dr. Peer Bork y su equipo decidieron explorar el potencial de la microbiota fecal para la detección del CCR. La razón para seguir esta vía de investigación fueron los indicios de que determinadas bacterias intestinales podrían estar involucradas de forma decisiva con el inicio del CCR. Para estudiar la relación entre la microbiota intestinal y el CCR, los investigadores comenzaron por analizar los genes presentes en las heces de 156 pacientes que se habían sometido a una colonoscopia para determinar la presencia de pólipos en el intestino —como posibles precursores del CCR—.<sup>4</sup> Los resultados de los análisis de la microbiota fecal mostraron cambios microbianos significativos en las muestras de aquellos pacientes a los que se les había diagnosticado un CCR en comparación con los que no tenían cáncer. La metodología aplicada demostró ser fiable tanto para los tumores metastatizados como para

**Del 14 al 15 de marzo, Barcelona**  
**Hoja informativa núm. 3**

aquellos que se encontraban en estadios iniciales, lo que la convierte en una herramienta adecuada para la prevención del CCR. Al comparar los datos fecales del CCR con los de los pacientes con EII, los investigadores pudieron confirmar que las características microbianas encontradas en las heces eran verdaderamente específicas del CCR y no meramente indicativas de la enfermedad inflamatoria intestinal en general. «Actualmente, la mayor precisión y especificidad puede conseguirse combinando nuestro análisis microbiano fecal con la PSOH», afirmó el Prof. Bork. «El futuro uso que se dé a la detección fecal microbiana del CCR a gran escala dependerá de que se desarrollen procedimientos que resulten más rentables que los que utilizamos en la investigación. Ya hemos dado los primeros pasos en este sentido al probar la exactitud de técnicas de secuenciación genética menos caras y los resultados son bastante prometedores», dijo el Prof. Bork.

Los resultados obtenidos con el análisis de la microbiota fecal en relación con el CCR no solo suponen un avance prometedor hacia nuevos procedimientos de detección no invasivos. También apuntan hacia los mecanismos subyacentes en la génesis del CCR. «Varias de las especies de bacterias que destacaban en las muestras fecales de los pacientes con CCR también formaban parte de la composición microbiana que encontramos en el entorno del tumor. Ahora estamos comenzando a investigar si fomentan el desarrollo de la enfermedad o si desempeñan un papel causal» dijo el Prof. Bork.

*«Actualmente, la mayor precisión y especificidad puede conseguirse combinando nuestro análisis microbiano fecal con la PSOH.»*

**Dr. Peer Bork**

**Obras de consulta:**

1. Dapito, Dianne H. et al. (2012) Promotion of Hepatocellular Carcinoma by the Intestinal Microbiota and TLR4. *Cancer Cell*. 2012 April 17; 21(4): 504–516. doi:10.1016/j.ccr.2012.02.007
2. Schwabe, Robert F. / Jobin, Christian (2013): The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013 November ; 13(11): 800–812; doi:10.1038/nrc3610
3. Yoshimoto, S. et al (2013). Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 499, 97–101. doi:10.1038/nature12347
4. Zeller, Georg et al (2014): Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Molecular Systems Biology* 10: 1-19. doi: 10.15252/msb.20145645

**Contacto de prensa:**

impresum health & science communication  
Frank von Spee  
Correo electrónico: [gutmicrobiota@impresum.de](mailto:gutmicrobiota@impresum.de)  
Tel: +49 (0)40 – 31 78 64 10