Proyecto CRIS de Microbiota y Cáncer:

Unidad CRIS de Tumores Hematológicos

Investigadora Principal: Dra. María Linares, Dra. Alba Rodríguez, Dr. Joaquín Martínez
Centro: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid - Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid.

Introducción

Cada vez hay más evidencias de que **la microbiota intestinal**, el conjunto de billones de bacterias, hongos y virus que pueblan nuestro intestino, influye de forma determinante en el desarrollo y la progresión de algunas enfermedades hematológicas. En el **mieloma múltiple**, por ejemplo, se ha observado que alteraciones en el equilibrio bacteriano pueden asociarse a fenómenos de inflamación crónica y a la generación de sustancias por parte de los microorganismos (metabolitos) que, directa o indirectamente, favorecen la supervivencia de las células tumorales o su resistencia a fármacos.
Por ello, investigar cómo los microorganismos intestinales y sus las sustancias que liberan modulan la biología tumoral podría abrir nuevas vías de tratamiento, ya sea mediante ajustes dietéticos, de probióticos o la administración de compuestos derivados de la microbiota.
Quizá los microorganismos que viven en nuestro intestino sean una pieza clave en el tratamiento del cáncer de la sangre.

El proyecto

En colaboración con la Universidad Complutense de Madrid, (UCM), los investigadores obtienen muestras de heces y sangre de pacientes con mieloma múltiple, con otras fases más iniciales de la enfermedad (que aún no se consideran cáncer) y donantes sanos. Con este material, pueden estudiar la diversidad de microorganismos y analizar los diferentes compuestos que producen, con el fin de identificar alguno con propiedades beneficiosas para los pacientes con mieloma.
Asimismo, con las sustancias candidatas identificadas, se llevarán a cabo estudios en cultivos celulares y modelos animales para evaluar el impacto que puede tener su administración sobre el desarrollo de la enfermedad y la respuesta a tratamientos.

Avances recientes

Mediante el análisis de las muestras de pacientes y donantes sanos, las investigadoras han identificado un compuesto, **la Urolitina A, como un factor beneficioso y protector frente al mieloma múltiple**. Esta sustancia se obtiene a partir de alimentos como la granada, las bayas, las nueces y el té y es conocida por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, aunque hasta ahora no se había investigado su relación con el mieloma múltiple. Según los resultados obtenidos, las personas con menos cantidad de este compuesto protector en su cuerpo tenían una peor evolución del mieloma.
Además, comparando las muestras de pacientes de mieloma (y etapas previas al desarrollo de la enfermedad), se vio que aquellos con menos cantidad de esta sustancia solían tener un cáncer más agresivo. Asimismo, **este**

compuesto fue capaz de frenar el crecimiento de células tumorales en el laboratorio y hacer que los tratamientos actuales fueran más efectivos, incluso en células que ya eran resistentes a ellos.
En estudios con animales, aquellos que recibieron este compuesto **vivieron más tiempo y con menor crecimiento de los tumores** que los que no lo recibieron.
Estos descubrimientos abren la puerta a nuevas formas de tratar el mieloma múltiple. Este compuesto protector podría convertirse en un complemento para los tratamientos actuales, ayudando a que los medicamentos sean más eficaces y evitando que el cáncer se haga resistente. También podría ser útil en las primeras fases de la enfermedad, cuando todavía no existen tratamientos específicos.
Además, este estudio demuestra que los microorganismos del intestino pueden jugar un papel clave en algunos tipos de cáncer. Modificar la microbiota con la alimentación o el uso de probióticos específicos podría ayudar a mejorar la evolución de la enfermedad.

El equipo también ha estudiado la microbiota intestinal en pacientes con linfoma, otro tipo de cáncer de la sangre, tratados con una terapia llamada CAR-T. Esta terapia consiste en modificar los linfocitos (un tipo de célula del sistema inmunitario) del propio paciente para que reconozcan y destruyan mejor las células tumorales. En este grupo de pacientes se comprobó que **el uso repetido de antibióticos reduce la variedad de bacterias del intestino**, y que las personas con menos diversidad bacteriana tienen una peor evolución de la enfermedad.

Además, los pacientes que respondieron bien a la terapia CAR-T tenían en su intestino más bacterias capaces de producir ácidos grasos de cadena corta, unas sustancias entre las que destaca el butirato. **Los que tenían más butirato en sangre lograron una mejor respuesta al tratamiento y vivieron más tiempo** sin que la enfermedad progresara.
Para comprobar si el butirato influye de forma directa en el tratamiento, los investigadores lo añadieron a linfocitos en el laboratorio. Estas células se activaron antes, se volvieron más eficaces frente a las células tumorales y adquirieron características propias de las células con memoria (más duraderas en el tiempo). En ratones con linfoma tratados con CAR-T, dar butirato por vía oral redujo el tamaño del tumor y alargó la supervivencia.
En otro experimento, los investigadores trasplantaron la microbiota de pacientes que habían respondido bien al tratamiento (y de otros que no) a ratones con linfoma tratados después con CAR-T. **Casi el 43% de los ratones que recibieron microbiota de pacientes respondedores sobrevivió a largo plazo**, mientras que ninguno de los que recibieron microbiota de pacientes no respondedores lo consiguió. Este resultado refuerza la idea de que la composición del intestino puede influir de forma directa en el éxito del tratamiento.

Muchos de estos resultados los han podido publicar en revistas internacionales de enorme prestigio, como Clinical Cancer Research, lo que muestra el potencial impacto y la atención internacional que está suscitando este proyecto.