

La microbiota en la salut i en la malaltia

El 4 de febrer se celebra el Dia Mundial Contra el Càncer, malaltia que suposa un dels més apassionants enigmes biològics de l'actualitat | "De les dues cares que tenen els microorganismes la societat només percep la que produeix destrucció o mort"



Cursa contra el càncer, a Sabadell, organitzada per l'AECG. | Juanma Peláez.

El càncer, un dels majors problemes de la medicina moderna, és també un dels més apassionants enigmes biològics i plantegen un dels majors reptes que la humanitat ha de resoldre per guanyar una decisiva batalla contra la mort. El 4 de febrer se celebra el Dia Mundial Contra el Càncer amb l'objectiu de donar suport a les diverses organitzacions i iniciatives que participen en la lluita contra aquesta malaltia.

S'han identificat agents infecciosos que causen o contribueixen a alguns càncers humans, i s'estima que representen el 21% de la incidència global del càncer. Els virus poden estar involucrats en un 60%. Entre ells, hi ha dos virus de la família de l'herpes, el virus d'Epstein-Barr (carcinoma nasofaríngi i diferents tipus de limfomes) i el virus de l'herpes humà tipus 8 (sarcoma de Kaposi). També poden causar càncers el virus del papil·loma humà (cèrvix-úter en dones i orofaringe en tots dos sexes), el virus de l'hepatitis B i C, el poliomavirus (virus de les cèl·lules de Merkel), i els retrovirus. A més dels virus, altres patògens també han estat relacionats amb càncers, com ara el bacteri *Helicobacter pylori* (35%), un important contribuent al càncer gàstric.

El 2005, el premi Nobel de Fisiologia o Medicina va ser concedit a dos metges australians, Barry

J. Marshall i J. Robin Warren, per un descobriment en el camp de la microbiologia que van fer el 1982, quan van descriure la presència d'un bacteri, *Helicobacter pylori* (anteriorment *Campylobacter pylori*) a l'estómac humà, i van relacionar el microorganisme amb la producció de gastritis i úlceres pèptiques. Per a la comunitat mèdica, el reconeixement que l'úlcera pèptica o gastroduodenal podia estar causada per un microorganisme significava un profund canvi de paradigma. **El 1994, *Helicobacter pylori* va ser el primer bacteri, i el segon organisme infecciós, després del virus de l'hepatitis B, que va ser considerat un carcinogen de classe I**, segons els criteris de l'Organització Mundial de la Salut. Encara que *Helicobacter* està present en el tracte gastrointestinal de molts mamífers i aus, s'ha observat que les diferents espècies d'*Helicobacter* presenten una relació d'especificitat d'hoste.

La infecció d'*H. pylori* amb els humans és molt antiga. S'estima que *H. pylori* ha coevolucionat amb el seu hoste humà des de fa més de 100.000 anys, abans de les migracions de les poblacions d'*Homo* spp. fora d'Àfrica. La separació geogràfica entre les poblacions humanes, i per tant també de les poblacions d'*H. pylori*, han donat lloc a grups de soques bacterianes que són específics per a les grans àrees continentals. Per això, **no és d'estranyar que *H. pylori* sigui un dels patògens humans amb major prevalença en tot el món (es troba en el 50% de la població mundial, i pot arribar fins al 80% en països en desenvolupament)**. En la major part de la població infectada el bacteri actua com a comensal i no produeix malaltia, encara que pot ocasionar gastritis crònica asimptomàtica. S'ha estimat que menys del 10% dels infectats arriba a presentar gastritis crònica, que en ocasions pot progressar cap a atròfia, metaplàsia, displàsia i finalment càncer gàstric.

Treballs recents han observat una relació entre el càncer de còlon i la microbiota intestinal en els humans, atès que s'ha trobat que la femta de persones amb càncer tendeixen a tenir una composició alterada de bacteris (disbiosi). La seqüenciació metagenòmica de mostres de femta de persones amb càncer colorectal o sense, pot servir per predir la presència o absència de càncer utilitzant l'abundància relativa de 22 espècies bacterianes, com ara *Porphyromonas* i *Fusobacterium* (aquests bacteris es troben habitualment a la boca). Nogensmenys **segueix estant poc clar si els canvis en la microbiota en pacients amb càncer de còlon són precursors de la malaltia, o una conseqüència del desenvolupament previ d'un tumor**. Què és primer, el canvi en la microbiota o el desenvolupament del càncer? Per investigar aquesta qüestió, s'han fet estudis amb ratolins tractats amb antibiòtics (què alteren la microbiota intestinal) abans de l'administració d'un agent carcinogen i d'un agent inflamatori, i s'han comparat els resultats amb ratolins que havien rebut només el carcinogen i tractaments inflamatoris, sense antibiòtics. Els ratolins tractats amb antibiòtics van tenir significativament menys tumors de colon, o els tumors eren més petits, que els animals amb una microbiota inalterada. Això suggereix que els bacteris residents estaven d'alguna manera promovent el desenvolupament de càncer. I quan els investigadors van transferir microbiota dels ratolins no tractats als tractats amb antibiòtics i ratolins lliures de microorganismes, els animals van desenvolupar més tumors quan s'exposaven als agents carcinògens. Així, els ratolins "gnotobiòtics" (sense microbis) amb transplantament de microbiota de ratolins que tenen tumors, també van desenvolupar tumors. Tanmateix s'ha observat que els ratolins gnotobiòtics i tractats amb elevades dosis d'antibiòtics responen pitjor a les teràpies contra el càncer que són típicament efectives en ratolins. Per exemple, s'ha observat que la quimioteràpia amb oxaliplatí i immunoteràpia amb CpG-oligonucleotid treballen augmentant la inflamació. Si la microbiota està alterada de manera que la inflamació està reduïda, aquests agents terapèutics són menys eficaços. Avui dia, es desconeix completament els mecanismes pels quals la microbiota influeix en l'eficàcia d'aquestes teràpies. **La relació entre la microbiota i el càncer és complexa i encara queda molt per estudiar**. Mentre que alguns microbis promouen la proliferació cel·lular, d'altres semblen protegir-nos contra el creixement tumoral.

És evident que per cercar solucions necessitem conèixer què fan els microorganismes, com interactuen entre ells i amb nosaltres, com responen als canvis ambientals (p.ex., infecció, dieta, estil de vida, etc.). Aquesta nova informació basada en la microbiota oferirà possibilitats

prometedores clíniques en la restauració d'una microbiota saludable i en la modulació de la teràpia del càncer.

La resistència a les teràpies químiques convencionals en pacients amb tumors sòlids avançats ha portat a la necessitat de buscar teràpies alternatives, amb l'objectiu de trobar un atac efectiu contra les cèl·lules tumorals sense danyar els teixits normals. Alguns bacteris vius, atenuats o modificats genèticament, són capaços de multiplicar-se de manera selectiva en els tumors tot provocant la inhibició del seu creixement. Atesa aquesta especificitat per als teixits tumorals, **aquests bacteris també podrien ser utilitzats com a vectors per al lliurament de molècules terapèutiques dins dels tumors**. L'estratègia més prometedora és l'ús de bacteris modificats genèticament que expressin un gen "terapèutic específic". Tot i que s'han observat resultats positius en aquest tipus de teràpia *in vivo* amb animals de laboratori, són necessàries més proves per autoritzar la seva aplicació per al tractament dels càncers humans.



El càncer té un cost a Espanya de com a mínim 19.300 milions d'euros, segons l'AECC. Foto: AECC.

Un dels organismes que s'ha convertit en un bon candidat per al tractament contra alguns tumors és *Clostridium novyi*, un bacteri grampositiu anaerobi estricte que forma endòspores. *Clostridium novyi* és un patògen que conté molts factors de virulència, entre ells la toxina "γ". El gen que codifica la toxina "γ" està en un pròfag, i *C. novyi* té la virulència atenuada quan perd el pròfag. La soca no productora de toxina, *C. novyi* NT, s'ha provat experimentalment com a agent antitumoral en ratolins. L'anàlisi del transcriptoma de *C. novyi* NT en el tumor demostra l'expressió de determinats enzims extracel·lulars. Un d'aquests, la fosfolipasa C, se sap que pot desencadenar la resposta inflamatòria de l'hoste i induir la immunitat antitumoral. **Els efectes citotòxics de les proteases i lipases, juntament amb la resposta de l'hoste a la fosfolipasa C, podrien contribuir a la destrucció del tumor**. D'altres bacteris utilitzats com a possibles candidats a teràpia antitumoral són *Salmonella enterica* ser. Typhimurium i *Bifidobacterium* spp.

De les dues cares que tenen els microorganismes, la favorable -la gran majoria- i la patògena -una minoria-, la societat només percep la que produeix destrucció o mort. Gran error. La situació i desenvolupament dels estudis actuals sobre microbis ens permet albirar que la microbiologia serà una de les principals ciències biomèdiques en els propers anys, i que caracteritzarà de manera significativa els avenços d'una gran part del segle XXI. D'aquesta manera, i encara que molt lentament, haurem guanyat una altra batalla contra la mort.

Batalla, que no la guerra. Els microbis patògens sempre ens acompanyaran. Una prova d'això és l'aparició d'una malaltia vírica fins ara desconeguda: el nou coronavirus procedent de la ciutat xinesa de Wuhan, tècnicament denominat "2019-nCoV", que s'ha estès ràpidament a diversos països, per contagi entre persones. La seva estructura i patogènia han estat esbrinats en poques setmanes. Hem de pensar que, també en poques setmanes, hom aconseguirà mides efectives de control, atès que hi ha milers d'investigadors treballant-hi. Però això és una altra història que tractarem en un futur article de **Pensem**.

Per saber-ne més:

- Garrett WS (2015). Cancer and the microbiota. *Science* 348:80-86
- Selber-Hnatiw S, Rukundo B, Ahmadi M, Akoubi H, Al-Bizi H, *et al.* (2017) *Human gut microbiota: Toward an ecology of disease*. *Front Microbiol.*
- Wong S, Slavcev RA (2015). *Treating cancer with infection: a review on bacterial cancer therapy*. *Lett Appl Microbiol* 61:107-112