

¿PUEDEN LOS MICROORGANISMOS AUMENTAR EL RIESGO DE CÁNCER?



El cáncer es uno de los problemas de salud más serios que pueden aparecer a lo largo de la vida, siendo la segunda causa de muerte a nivel mundial. Las infecciones microbianas han estado ligadas a esta enfermedad desde hace muchos años como una consecuencia probable de la inmunodeficiencia que sufren los pacientes con cáncer. Sin embargo, el proceso opuesto también es posible, ya que la presencia de microorganismos en determinadas circunstancias puede aumentar el riesgo de padecer cáncer.

✓ OBJETIVO

Mínimo: 2.000 €
Óptimo: 25.000 €

✓ UBICACIÓN

Vizcaya





Descripción

EL CÁNCER SE ENCUENTRA ENTRE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE EN TODO EL MUNDO Y REPRESENTÓ UN NÚMERO ESTIMADO DE MUERTES DE 9,6 MILLONES EN 2018¹.

LAS INFECCIONES MICROBIANAS PUEDEN INDUCIR CARCINOGENESIS DIRECTA O AUMENTAR EL RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER². DE HECHO, SE ESTIMA QUE LOS MICROORGANISMOS CAUSAN EL 17,8% DE TODOS LOS CÁNCERES^{3,4}.

1. WHO. *Cancer*. Septiembre de 2018.
<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. 1. Ferlay J. Soerjomataram I. Dikshit R., Eser S., and Mortality World Wide: IARC CancerBase, E. M. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. *Globocan 2012 v1.0* accessed on 12/08/2014-accessed on 12/08/2014 (2013).
doi:http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Schwabe, R. F. & Jobin, C. The microbiome and cancer. *Nat. Rev. Cancer* **13**, 800–12 (2013).
3. Parkin D.M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *International Journal of Cancer*, **118**, 3030–3044 (2006).
4. Dzutsev A. *et al.* Microbes and Cancer. *Annual Reviews in Immunology*, **35**, 199-228 (2017).



¿Qué está ocurriendo?

El cáncer es uno de los problemas de salud más serios que enfrenta el ser humano hoy en día. A medida que la enfermedad progresa, hay un crecimiento celular descontrolado, invasión de tejido y, en el peor de los casos, metástasis. Este último evento, relacionado con una mayor progresión de la enfermedad y la virulencia, requiere el abandono de células malignas del tumor primario y su migración intravascular a otro órgano donde se adhieren y proliferan, de forma similar al tumor primario. Con la revolución de la biotecnología y el desarrollo de la biomedicina, se han producido avances importantes en la detección, control e incluso cura de la enfermedad, según el tipo de cáncer y el estadio en el momento del diagnóstico. Sin embargo, el cáncer continúa estando asociado con la muerte, el sufrimiento y, a menudo, una gran carga económica. Específicamente, el cáncer figura entre las principales causas de muerte en todo el mundo y representó aproximadamente 9,6 millones de muertes en 2018, siendo la metástasis la principal causa de muerte por esta patología¹.

Inicialmente, la presencia de microorganismos infecciosos en pacientes con cáncer se relacionó principalmente con la



inmunodeficiencia transitoria que la mayoría de ellos padece, debido a la quimioterapia. Mientras que en individuos sanos el sistema inmunitario está preparado para mantener un equilibrio con la microbiota del cuerpo y para combatir la mayoría de las invasiones microbianas, en estados inmunosuprimidos desarrollados como consecuencia de tratamientos contra el cáncer, las funciones inmunes están deterioradas y los pacientes tienen un mayor riesgo de infección.

Sin embargo, durante las últimas décadas, un número creciente de trabajos ha descrito que esto también puede ocurrir en el sentido contrario, es decir, que las infecciones microbianas pueden inducir directamente carcinogénesis o aumentar el riesgo de desarrollar cáncer².² En este sentido, un elevado número de especies de bacterias y virus han sido identificadas como inductores de cáncer por este mecanismo, incluyendo *Helicobacter pylori* (cáncer gástrico) o el virus de hepatitis B (cáncer de hígado), y han sido clasificados por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC) como "carcinógeno para los humanos". A pesar de la relevancia de la capacidad de algunos de estos microorganismos para inducir directamente carcinogénesis (a través de toxinas o mutaciones de ADN), la evidencia actual indica que algunas de las infecciones protumorales están más estrechamente relacionadas con una inflamación abrumadora y/o crónica del tejido sano, lo que lleva al desarrollo de tumores primarios y/o metástasis. En relación con esto, los microorganismos pueden alterar el microambiente tumoral al inducir la expresión de citocinas implicadas en la proliferación celular y la migración. Esto ocurre, por ejemplo, en el cáncer colorrectal (CRC) debido a *Fusobacterium nucleatum*³.

Con respecto a los microorganismos fúngicos, relativamente pocos estudios han explorado la influencia que podrían tener en el establecimiento y la progresión del tumor. Entre ellos, un estudio describió que el tamaño del tumor en ratones aumenta significativamente después de la infección con *Aspergillus fumigatus*⁴.⁴ No obstante, son de especial relevancia los estudios que evidencian que *Candida albicans* es capaz de estimular el inicio y el desarrollo de procesos cancerosos⁵, dejando claro que los hongos, al igual que otros grupos microbianos, deberían tenerse en consideración al investigar el cáncer. Estos estudios describen varios mecanismos mediante los cuales esta levadura puede promover el cáncer, pero principalmente dos en mayor profundidad: la producción de carcinógenos, como el acetaldehído, que favorecen el desarrollo de la enfermedad⁶,⁶; y a través de la inducción de un proceso inflamatorio que promueve la progresión metastásica, siendo descrito este último mecanismo por el Grupo de Investigación "Biómica de Hongos y Bacterias" en la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) tanto *in vitro*^{7,8,8} como *in vivo*⁹.

La base molecular del efecto de la inflamación mediada por microorganismos en el desarrollo de tumores o metástasis aún está bajo estudio, especialmente en aquellos casos en los que intervienen



especies bacterianas o fúngicas no directamente relacionadas con procesos cancerosos. Con respecto a *C. albicans*, se ha demostrado que después de llegar al torrente sanguíneo, las levaduras se adhieren a las células endoteliales hepáticas, lo que induce una cascada proinflamatoria que involucra varias citocinas y moléculas de adhesión. Estas respuestas promueven la adhesión y la extravasación de células inmunes al sitio de la infección en individuos sanos. En este sentido, se formuló la hipótesis de que, en pacientes oncológicos, las células cancerosas que circulan por el torrente sanguíneo pueden aprovechar este microambiente proinflamatorio y proadhesivo para adherirse, en lugar de las células del sistema inmunitario, y así establecer nuevos focos tumorales (Fig. 1). La hipótesis planteada fue corroborada *in vivo* en modelo murino⁹ e *in vitro*^{7,8}.

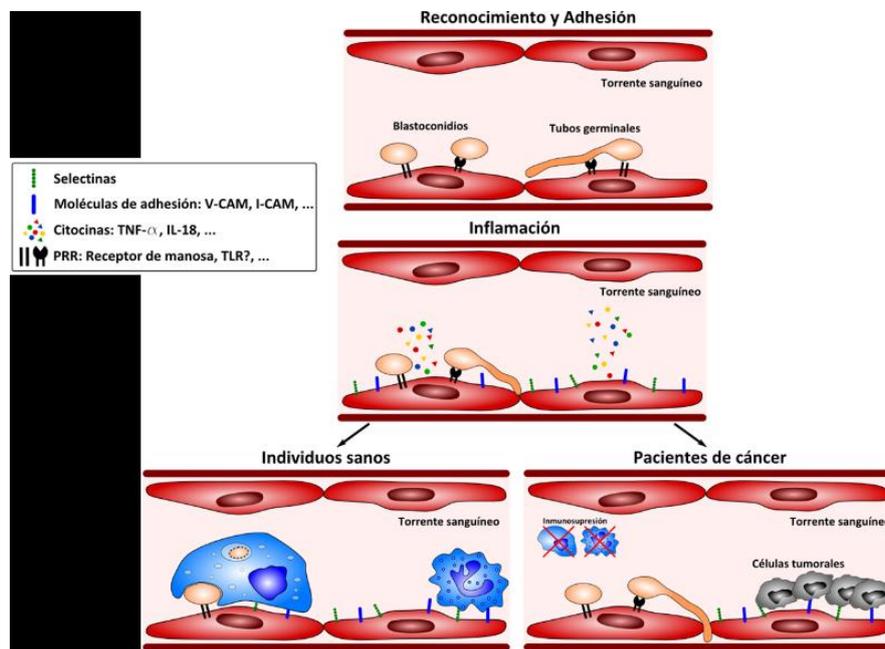


Figura 1. Modelo esquemático del efecto prometastático inducido por la inflamación de *Candida albicans*⁵.

Referencias

1. WHO. *Cancer*. Septiembre de 2018. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. 1. Ferlay J. Soerjomataram I. Dikshit R., Eser S., and Mortality World Wide: IARC CancerBase, E. M. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. *Globocan 2012 v1.0* accessed on 12/08/2014-accessed on 12/08/2014 (2013). doi:http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Schwabe, R. F. & Jobin, C. The microbiome and cancer. *Nat. Rev. Cancer* **13**, 800–12 (2013).
3. Shang F-M & Liu H-L. *Fusobacterium nucleatum* and colorectal cancer: A review. *World J. Gastrointest. Oncol.* **10**, 71-81 (2018)



4. Sohrabi, N. *et al.* Invasive aspergillosis promotes tumor growth and severity in a tumor-bearing mouse model. *Can. J. Microbiol.* **56**, 771–776 (2010).
5. Ramirez-Garcia, A. *et al.* *Candida albicans* and cancer: Can this yeast induce cancer development or progression? *Crit. Rev. Microbiol.* **42**, 181–193 (2016).
6. Gainza-Cirauqui, M. L. *et al.* Production of carcinogenic acetaldehyde by *Candida albicans* from patients with potentially malignant oral mucosal disorders. *J. Oral Pathol. Med.* **42**, 243–249 (2013).
7. Ramirez-Garcia, A. *et al.* Molecular fractionation and characterization of a *Candida albicans* fraction that increases tumor cell adhesion to hepatic endothelium. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **92**, 133–145 (2011).
8. Ramirez-Garcia, A. *et al.* *Candida albicans* increases tumor cell adhesion to endothelial cells *in vitro*: intraspecific differences and importance of the Mannose Receptor. *PLoS One* **8**, (2013).
9. Rodriguez-Cuesta, J. *et al.* *Candida albicans* enhances experimental hepatic melanoma metastasis. *Clin. Exp. Metastasis* **27**, 35–42 (2010).



¿Por qué?

Porque el papel de que otras especies microbianas, además de *C. albicans*, pueden tener en este proceso o la relevancia clínica de los eventos metastáticos relacionados con las infecciones microbianas aún no se han definido. Además, tampoco ha sido descrito el efecto que *C. albicans* y otros microorganismos pueden tener directamente sobre las células tumorales, las cuales podrían a su vez ser estimuladas en su capacidad invasiva, adhesiva y proliferativa. De hecho, pruebas preliminares no mostradas indican que la presencia de *C. albicans* o sus manoproteínas aumenta la tasa de proliferación de las células tumorales.

Dada la naturaleza del proceso, no solo *C. albicans* sino también el resto de los microorganismos causantes de infecciones nosocomiales adquieren un gran interés en la progresión del cáncer. De acuerdo con los informes de Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) del año 2017, los microorganismos que más frecuentemente causan infecciones nosocomiales son: las bacterias Gram positivas *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*; las bacterias Gram negativas *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*; y dentro de los hongos, la levadura *C. albicans*¹⁰.

Tabla 1. Detalle de los microorganismos aislados según el tipo de infección ordenados según su frecuencia relativa en las infecciones nosocomiales (%)¹.



Agrupación de microorganismos	TOTAL		NOSOCOMIALES		COMUNITARIAS	
	N	%	N	%	N	%
N total de microorganismos aislados	10636	100.00%	4512	100.00%	6124	100.00%
Escherichia coli	2074	19.50%	712	15.78%	1362	22.24%
Pseudomonas aeruginosa	855	8.04%	434	9.62%	421	6.87%
Staphylococcus aureus	983	9.24%	434	9.62%	549	8.96%
Klebsiella pneumoniae	674	6.34%	359	7.96%	315	5.14%
Enterococcus faecalis	623	5.86%	310	6.87%	313	5.11%
Staphylococcus epidermidis	394	3.70%	284	6.29%	110	1.80%
Candida albicans	316	2.97%	185	4.10%	131	2.14%
Enterococcus faecium	306	2.88%	182	4.03%	124	2.02%

1. Grupo de trabajo EPINE. Estudio EPINE-EPPS 2017. (2017).

¿Y ahora qué podemos hacer?

Durante los últimos años existe una creciente preocupación por el papel que los microorganismos pueden tener en la carcinogénesis y en la progresión tumoral, tal y como lo muestran los cada vez más numerosos artículos científicos publicados en revistas de primer nivel internacional y los grupos de investigación implicados.

En la mayoría de estos trabajos se estudia el papel de virus y bacterias y, de hecho, hoy en día la relación de varios de estos microorganismos con el cáncer y los mecanismos moleculares implicados están perfectamente descritos. Sin embargo, el papel de otros muchos microorganismos, y en especial de los hongos, está aún por dilucidar. El grupo de investigación “Biómica de Hongos y Bacterias” de la UPV/EHU, del que forma parte el investigador que dirigirá este proyecto lleva varios años trabajando en esta área. Concretamente, en varios trabajos publicados en revistas del primer cuartil de su área han descrito que el hongo patógeno *Candida albicans* es capaz de promover la metástasis hepática y algunos de los mecanismos que subyacen a este proceso.

Por ello, para este proyecto, se planteó para este proyecto investigar si, al igual que se ha descrito para *C. albicans*, la presencia de otros microorganismos de relevancia nosocomial, principalmente bacterias Gram positivas y Gram negativas, en el torrente circulatorio de pacientes con cáncer puede promover la formación de metástasis mediada por la inflamación, así como aumentar la agresividad de las células tumorales circulantes, lo que contribuiría a menores probabilidades de supervivencia para estos pacientes.

PRECIPITANDO ¿A qué se dedicará tu aportación?



Se propone como objetivo central de este proyecto estudiar y comprender cómo las infecciones microbianas, ya sean bacterianas o fúngicas, influyen en el microambiente proinflamatorio y prometastático que puede conducir a la progresión del cáncer, así como las respuestas y mecanismos moleculares inducidos en las células tanto endoteliales como tumorales que se encuentren en contacto directo con dichos microorganismos.

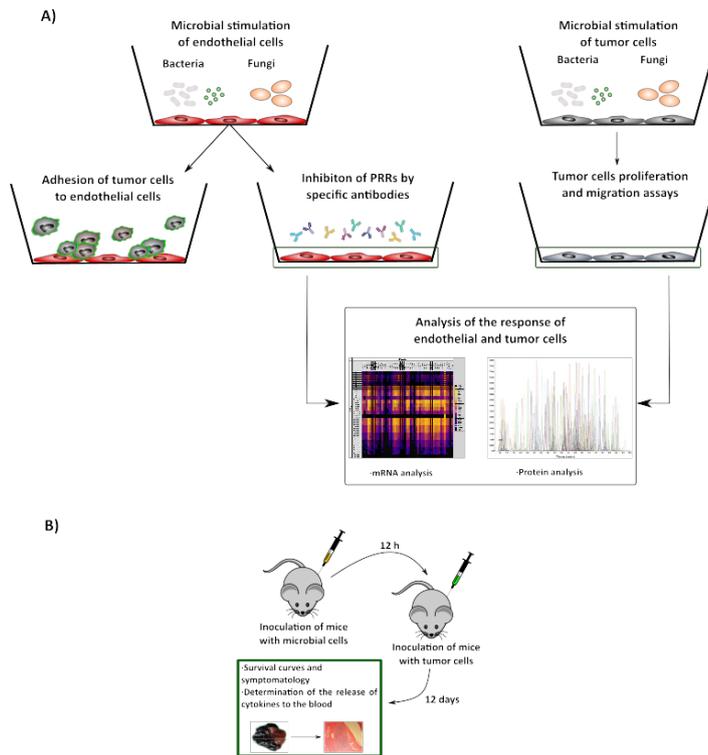
En este sentido, este proyecto de investigación aborda los vínculos entre microorganismos y cáncer, y tiene el potencial de delinear nuevos tratamientos o estrategias profilácticas dirigidas a los patógenos microbianos. Para lograr este objetivo, en caso de conseguir la financiación óptima solicitada para el proyecto se establecen los siguientes objetivos específicos para este proyecto de investigación son los siguientes:

1. Estudiar el aumento de la adhesión tumoral a células previamente estimuladas por la presencia de diferentes microorganismos. Se trata de ensayos *in vitro* donde cultivos primarios de endoteliales se incubarán con *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis* y, posteriormente, se añadirán células tumorales para observar si su adhesión se ve aumentada con respecto a células endoteliales sin estimular.
2. Estudiar el efecto producido por la presencia microbiana en la capacidad de proliferación, migración, e invasión de las células tumorales. Para ello, se incubarán diferentes líneas celulares tumorales con los microorganismos mencionados en el objetivo anterior y, posteriormente se llevarán a cabo los ensayos que determinarán si las células tumorales adquieren un fenotipo más maligno como consecuencia de la estimulación microbiana.
3. Analizar *in vitro* los mecanismos moleculares involucrados en la estimulación de células endoteliales y células tumorales ante la presencia microbiana. Para ello se llevará a cabo la estimulación de las células y se extraerá tanto su mRNA como sus proteínas para llevar a cabo un análisis diferencial de la expresión de dichas moléculas. La medida de la expresión de mRNA se llevará a cabo mediante análisis qPCR BioMark HD Fluidigm GE EvaGreen, y se estudiará la activación de genes de diferentes rutas moleculares como las principales citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ...), moléculas de adhesión (E-selectina, ICAM-1, N-cadherina,...), genes relacionados con el cáncer (MMP-2, AEG-1,...) y relacionados con la ruta endocítica que celular (Rab5, CLTA, NF κ B,...). Por otro lado, la medida de la expresión de proteínas mediante espectrometría de masas LC-MS/MS.
4. Estudio del efecto prometastático de los microorganismos en un modelo experimental de metástasis *in vivo*. Para llevarlo a cabo, en caso de superar la cantidad óptima de dinero solicitado, se realizarán ensayos en modelo murino a los que se les inyectarán células tumorales y microbianas y se observará el aumento de metástasis, volumen metastático, supervivencia... con respecto a ratones inyectados solo con células tumorales.

En caso de llegar únicamente al objetivo mínimo de recaudación, se abordará el objetivo número 3, pero solo con el microorganismo *C. albicans*, con el cual tenemos más avanzados los experimentos y los



resultados de los dos primeros objetivos con este microorganismo ya se han obtenido.



Summary of the workflow for the experiments *in vitro* (A) and *in vivo* (B)

¿Quieres saber más?

Para más información sobre el grupo de investigación, puede ponerse en contacto con nosotros o seguirnos a través de las siguientes redes sociales:

- Facebook: <https://www.facebook.com/microbiomicsEHU/>
- Twitter: <https://twitter.com/microbiomicsehu>

Repercusiones del proyecto

El proyecto de investigación se integra dentro del área de la Biomedicina, y pone especial énfasis en la caracterización de las bases celulares, moleculares y genéticas involucradas en la génesis y el desarrollo del cáncer, intentando identificar mecanismos moleculares desconocidos que subyacen a dicha enfermedad en relación con las enfermedades infecciosas. Además, también es importante destacar el enfoque multidisciplinario, que incluye el



desarrollo de una variedad de tecnologías, como "ómicas", y su aplicación al estudio del efecto protumoral de *C. albicans* y otros patógenos microbianos responsables de las infecciones nosocomiales. Teniendo en cuenta que, hoy en día, la regulación de las respuestas inmunitarias a través de la inmunoterapia es uno de los "temas candentes" en la terapia del cáncer, este proyecto podría contribuir al desarrollo de terapias más efectivas centradas en disminuir los macro o microambientes pro-inflamatorios relacionados con la biología del cáncer.

Por otro lado, se estimulará la generación de una masa crítica en I + D de carácter interdisciplinario e intersectorial en la que colaborarán investigadores de diversas nacionalidades. Así mismo, el proyecto propone un estudio en un área de investigación emergente con el potencial de crear resultados decisivos y publicables en revistas de prestigio, lo que representará un gran avance en el campo de la biomedicina. Además de la publicación de resultados, el proyecto generará un nuevo e importante camino para el cual se dirigirá la investigación futura del Grupo. También registraremos cualquier resultado interesante como patente, como lo ha hecho nuestro grupo de investigación con algunas moléculas de *C. albicans* involucradas en el efecto pro-metastático.

La realización de la investigación también conllevará la capacitación del personal de investigación a través de la realización de tesis doctorales en un marco de colaboración interinstitucional e internacional que permitirá un alto grado de aprendizaje. En este sentido, el grupo de investigación tiene una amplia experiencia en formación de doctores tal y como demuestra el hecho de que en los últimos 10 años los miembros del grupo han dirigido 11 tesis doctorales en sus diferentes líneas de trabajo.

Finalmente, se debe destacar que este trabajo tiene una atracción importante en relación con el potencial de la sociedad porque estudia una de las enfermedades más graves que una persona puede tener que enfrentar. Además, promoverá un tema de gran interés en el área de la salud mediante la investigación aplicada basada en el conocimiento, la innovación y la tecnología, que permita esperar con cierto nivel de optimismo, importantes retornos para las instituciones y también para la sociedad. Más importante aún es que el impacto del proyecto podría materializarse a medio plazo en un avance revolucionario y muy útil que podría traducirse en la calidad de vida y el bienestar de las personas a través de su futura aplicación clínica.



Otros datos

1. Pellon A.; Ramirez-García A.; Guruceaga X.; Zabala A.; Buldain I.; Antoran A.;



- Rementeria A.; Matute C.; Hernando F.L. Microglial immune response is impaired against the neurotropic fungus *Lomentospora prolificans*. **Cellular Microbiology** 20(8) e12847 (2018).
2. Guruceaga X., Ezpeleta G., Mayayo E., Sueiro-Olivares M., Abad-Diaz-de-Cerio A., Aguirre J.M., Liu H.G., Wiemann P, Bok J.W., Filler S.G., Keller N.P., Hernando F.L., Ramirez-Garcia A., Rementeria A. A possible role for fumagillin in cellular damage during host infection by *Aspergillus fumigatus*. **Virulence** 9(1): 1548-1561 (2018).
3. Ramirez-Garcia A., Rementeria A., Pellon A. Antoran A., Aguirre JM., Moragues MD., Hernando F.L. *Candida albicans* and cancer: Can this yeast induce cancer. **Critical Reviews in Microbiology** 42: 181-193 (2016).
4. Ramirez-Garcia A., Arteta B., Abad-Diaz-de-Cerio A., Pellon A., Antoran A., Marquez J., Rementeria A., Hernando F.L. Pro-metastatic effect of *Candida albicans*: intraspecific differences and importance of the mannose receptor. **PLOS ONE** 8(1):e53584 (2013).



Ubicación

Campus de Bizkaia donde se encuentra la Facultad de Ciencia y Tecnología de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU)



¿Quién está detrás de este proyecto?

Nuestro Grupo de Investigación aborda el estudio de patógenos que causan importantes enfermedades en el hombre desde el punto de vista de las nuevas técnicas incluidas en el término de -ómicas, que incluyen a la genómica, metagenómica, transcriptómica, proteómica, entre otras. Actualmente estamos organizados en cuatro líneas de investigación, todas ellas interrelacionadas y compartiendo su



tecnología, basada principalmente en las técnicas más actuales anteriormente mencionadas. Asimismo, utilizamos técnicas de Biología Molecular, Bioquímica, Inmunología y el uso de plataformas bioinformáticas para el análisis de datos.

Es precisamente la integración de tecnologías lo que caracteriza la base principal de nuestro grupo de investigación denominado Biómica de Hongos y Bacterias. Los miembros del grupo de investigación que ejercen como Investigadores Principales son los Doctores Aitor Rementeria, Fernando Luis Hernando Echevarría y Andoni Ramírez, todos ellos profesores del Dpto. de Inmunología, Microbiología y Parasitología de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Concretamente al frente de este proyecto estará Andoni Ramírez, un investigador que ya ha trabajado en esta línea de investigación y publicado como primer autor tres trabajos en revistas de primer cuartil de su área. Tras dejar la línea durante unos años y trabajar en otras investigaciones relacionadas con la microbiología y la inmunología, ahora tiene la oportunidad de retomar la línea, en este caso como investigador principal. Esto le permitirá seguir adelante con el trabajo emprendido y completar el conocimiento de un proceso prometastático que puede cambiar el modo de entender y manejar las infecciones nosocomiales en pacientes oncológicos.

Además de ellos, que forman el núcleo estable del grupo desde hace más de 20 años, a finales del año 2015 se incorporaron dos Catedráticos del área de Bioquímica y Biología Molecular, que aportan un valor añadido al grupo gracias a sus amplios conocimientos y experiencia en Proteómica, Bioquímica y Biotecnología. También colaboran de forma estable con el grupo varios miembros del Dpto. de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la UPV/EHU. A todos ellos, hay que añadir que actualmente trabajan en el grupo 4 doctorandos, 1 postdoc, y varios alumnos de grado y máster que realizan sus respectivos trabajos de formación.

Por otro lado, el grupo disfruta, para sus diferentes líneas de investigación, de colaboraciones consolidadas con investigadores externos tanto nacionales como internacionales. Muchos de ellos trabajan en el ámbito sanitario, como en el Hospital Universitario de Álava, el Hospital de Basurto de Bilbao, o el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona. Entre las colaboraciones internacionales, destacan por su estrecha relación las que mantenemos con investigadores de prestigio del Centre Hospitalier Univer d'Angers (Francia), del Innsbruck Medical University (Austria), de la universidad de Brown (Estados Unidos), de la Universidad de Wisconsin–Madison (Estados Unidos), del centro médico de Harbour-UCLA (Estados Unidos) o de la Universidad de Tennessee (Estados Unidos). Estas colaboraciones permiten al grupo mantener un elevado nivel de calidad, y mejorar nuestras capacidades Investigación.



