

BACTERIAS Y TUMORES



Microfotografía electrónica de barrido (procesada para dotarla de color) de una placa dental. Se visualizan *Fusobacterium nucleatum* (bacilos coloreados de rojo). Estas bacterias abundan en la placa dental y en todos los tumores de colon. Parece ser que acompañan al tumor durante su progresión. [Referencia bibliográfica: Onoe T., *et al.* Filament formation of

Fusobacterium nucleatum Cells induced by Mecillinam. Antimicrob Agents Chemother 1981; 19: 487].

Una misteriosa e infrecuente bacteria, *Fusobacterium nucleatum*, se halla en el 50% de los [tumores de colon](#); y [parece acompañar al tumor en su progresión](#).

Se desconoce si esta bacteria tiene alguna influencia en el surgimiento del tumor y su ulterior desarrollo. La sospecha de que la presencia de la bacteria no es meramente pasiva se debe a la constatación de que el tratamiento antibiótico contra este microorganismo enlentece el crecimiento tumoral en ratones.

No se trata de un hallazgo aislado. Algunos grupos de investigación han descubierto también la presencia de bacterias en células tumorales pancreáticas.

La relación entre tumores y bacterias es un campo prácticamente inexplorado.

La historia de la asociación de la *fusobacteria* y el cáncer de colon comenzó en el año 2011. [Matthew Meyerson](#), director de «Genómica del Cáncer» en el [Dana-Farber Cancer Institute](#), Estados Unidos, y [Robert A. Holt](#), adscrito al Departamento de Bioquímica y Biología Molecular del [Simon Fraser University](#), en *Columbia Britania*, Canadá, notificaron que *Fusobacterium nucleatum*, una bacteria habitual de la placa dental, se localizaba también en los cánceres de colon (más precisamente: «colon y recto»).

Los cánceres de hígado, estómago y cérvix también se han relacionado con microorganismos. No obstante, si hay un lugar en el organismo con abundancia de gérmenes, es el colon, donde existe una relación aproximada de nueve microorganismos por cada célula.

Los estudios genómicos han sido determinantes. Los científicos analizaron muestras de material genético del tumor: de un extracto de tejido tumoral substrajeron los genes humanos. El remanente eran genes bacterianos, pero no de los microorganismos habituales del intestino grueso, sino de una bacteria inusual, solo hallada hasta entonces en la placa dental, *Fusobacterium nucleatum*.

Los resultados de dos grupos de investigación, uno con pacientes de la Columbia Británica, en Canadá (grupo de *Robert A. Holt*), y otro con pacientes de Estados Unidos, Vietnam y Barcelona (grupo de *Matthew Meyerson*) fueron concordantes: mayor prevalencia de *Fusobacterium nucleatum* en el tejido tumoral del colon en comparación

con el tejido sano. De esta observación no se puede inferir que las bacterias causen el tumor. Lo más sorprendente fue el predominio de una especie bacteriana específica.

Los dos estudios se publicaron en la revista *Genome Research*: 1°.- *Fusobacterium nucleatum* is prevalent in human colorectal carcinoma. 2012; **22**; 299-306; y 2°.- *Genomic analysis identifies association of Fusobacterium with colorectal carcinoma*. 2012.

El grupo de trabajo dirigido por *Robert A. Holt* buscó la presencia de ARN, reflejo de genes activos (que se hallan en proceso de transcripción), en 11 pacientes con carcinoma de colon. A partir de los hallazgos se extrapoló que las células neoplásicas de cáncer de colon tenían una concentración de *Fusobacterium nucleatum* 79 veces superior al de las células sanas. A fin de confirmar los resultados se amplió la investigación a otros 88 pacientes con neoplasias de colon, contrastando la presencia de la *fusobacteria* en el tejido tumoral vs el tejido no neoplásico. Los resultados todavía fueron más espectaculares: la presencia de *F. nucleatum* era 415 veces (valor promedio) más frecuente en el tejido tumoral en relación al tejido sano.

El grupo de trabajo de *Matthew Meyerson*, del *Dana Faber Cancer Institute*, buscaron en el ADN, en vez del ARN, secuencias génicas de la *fusobacteria*. Hallaron secuencias de ADN de *Fusobacterium nucleatum* en el tejido canceroso de colon de 9 pacientes. Los resultados confirmaron una mayor presencia de secuencias de ADN de la bacteria en el tejido tumoral. Al igual que el grupo canadiense, *Matthew Meyerson* amplió su investigación a otros 95 pacientes. Los resultados consolidaron las observaciones iniciales.

Resultó sorprendente que dos grupos de investigación distintos, con pacientes de procedencia dispar (canadienses en un caso; estadounidenses, vietnamitas y españoles en el otro grupo de estudio) lleguen a conclusiones coincidentes en un asunto como la presencia de una determinada bacteria en tejido tumoral de carcinomas de colon.

Si se confirmase que *Fusobacterium nucleatum* predispone al cáncer de colon se podría desarrollar una vacuna que protegiese frente al desarrollo del tumor, a la manera de la vacuna ([Gardasil®](#)) contra los serotipos más comunes del papiloma vírico ofrece protección frente a la aparición tardía del [cáncer de cérvix](#).

Las *fusobacterias* son gérmenes habituales de la placa dental, generalmente asociadas con la enfermedad periodontal. Investigaciones recientes las vinculan con la «[colitis](#)

[ulcerosa](#)» y la «enfermedad intestinal inflamatoria» («enfermedad de Crohn»). Se sabe que ambas enfermedades («colitis ulcerativa» y «enfermedad de Crohn») aumentan el riesgo de padecer cáncer de colon.

¿Qué vínculo puede relacionar la presencia de la *fusobacteria* y el cáncer de colon? Probablemente la inflamación. Los tejidos inflamados crean un micro-ambiente favorable para la multiplicación bacteriana; y, así mismo, la inflamación induce la transformación cancerosa de algunas células. Los investigadores insisten que es intelectualmente arriesgado establecer una relación de causalidad entre la presencia de la *fusobacteria* y el desarrollo tumoral. Hay otras posibilidades. Por ejemplo, los tumores *per se* desencadenan una respuesta inflamatoria, al menos en los estadios iniciales; y la bacteria podría encontrar en el tejido dañado un medio favorable para medrar.

Existen microorganismos que hallan en el tejido inflamado un ambiente favorecedor para su crecimiento, con independencia del origen del proceso inflamatorio.

Aun cuando la mayoría de los pólipos del tracto digestivo grueso no tienen consecuencias clínicas, algunos devienen en una deriva neoplásica. Tal vez, la inflamación sea el «factor» que convierte un pólipo benigno en otro maligno.

La bacteria «viaja» con el tumor cuando se forman metástasis. Así se ha observado en las metástasis hepáticas. Los tumores de colon infectados con *fusobacterias* desarrollan metástasis hepáticas que también contienen las bacterias. Sin embargo, no hay rastro de *fusobacterias* en metástasis hepáticas de tumores de colon no infectados. El *microbioma* parece acompañar al tumor en su dispersión en otros tejidos.

Durante los experimentos en que se trasplantaron tumores de colon humanos a ratones; y de éstos a otros ratones, los tumores continuaron su multiplicación tras cada trasplante, acompañados siempre de su cohorte de *fusobacterias*.

Una interesante cuestión es la siguiente: ¿deberían los pacientes con cáncer de colon recibir tratamiento con [Metronidazol](#) contra la infección por *Fusobacterium spp*? Se ha observado que el anti-fúngico enlentece el crecimiento tumoral. En cambio, cuando se administra *Eritromicina*, un antibiótico ante el que la *fusobacteria* se muestra resistente, la progresión del tumor no se ve afectada.

El tratamiento antibiótico está sujeto a controversia porque puede destruir otras bacterias beneficiosas que «frenan» la progresión tumoral. Existen dos aspectos controvertidos: de un lado, no se conoce bien la importancia del [microbioma](#); y, éste es

idiosincrásico, distinto para cada persona. Además, una vez interrumpido el tratamiento antibiótico la bacteria volvería a colonizar la placa dental y desde allí invadir de nuevo el tejido tumoral.

¿Se debería intentar desarrollar una vacuna frente a la *fusobacteria*?

A la hora de proyectar el desarrollo de una vacuna hay que tener en cuenta que no todas las cepas de *Fusobacterium* se hallan vinculadas al cáncer. Por lo tanto, no está clara la diana farmacológica contra la que habría que formular la vacuna.

Algunos científicos especulan con que la colonización con *Fusobacterium* podría no ser el factor desencadenante del cáncer o dinamizador de su progresión, sino que el mecanismo intermediaría por una alteración del sistema inmune del paciente, frenando su actividad antitumoral.

Con las pruebas incriminatorias, si un juez tuviese que determinar la culpabilidad de la *fusobacteria* en el cáncer de colon, probablemente debería resolver una absolución por falta de pruebas concluyentes, a pesar de las sospechas. Tal vez un jurado dictaminaría culpabilidad.

Zaragoza a 1 de diciembre de 2017

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Zaragoza