



## O-002 - PROYECTO IMMUNOBIONTE: LA INFLUENCIA DE LOS PATOBIONTES INTESTINALES EN LA RESPUESTA INMUNE LOCAL EN EL CÁNCER DE COLON

Álvarez-Aguilera, Miriam; Carrasco Moreno, Antonio; Valerdiz Menéndez, Nicolás; Ortiz de la Osa, Jose Manuel; Domínguez Miranda, José Luis; Arias Quirós, Isabel; Padillo Ruiz, Javier; Jiménez-Rodríguez, Rosa Maria

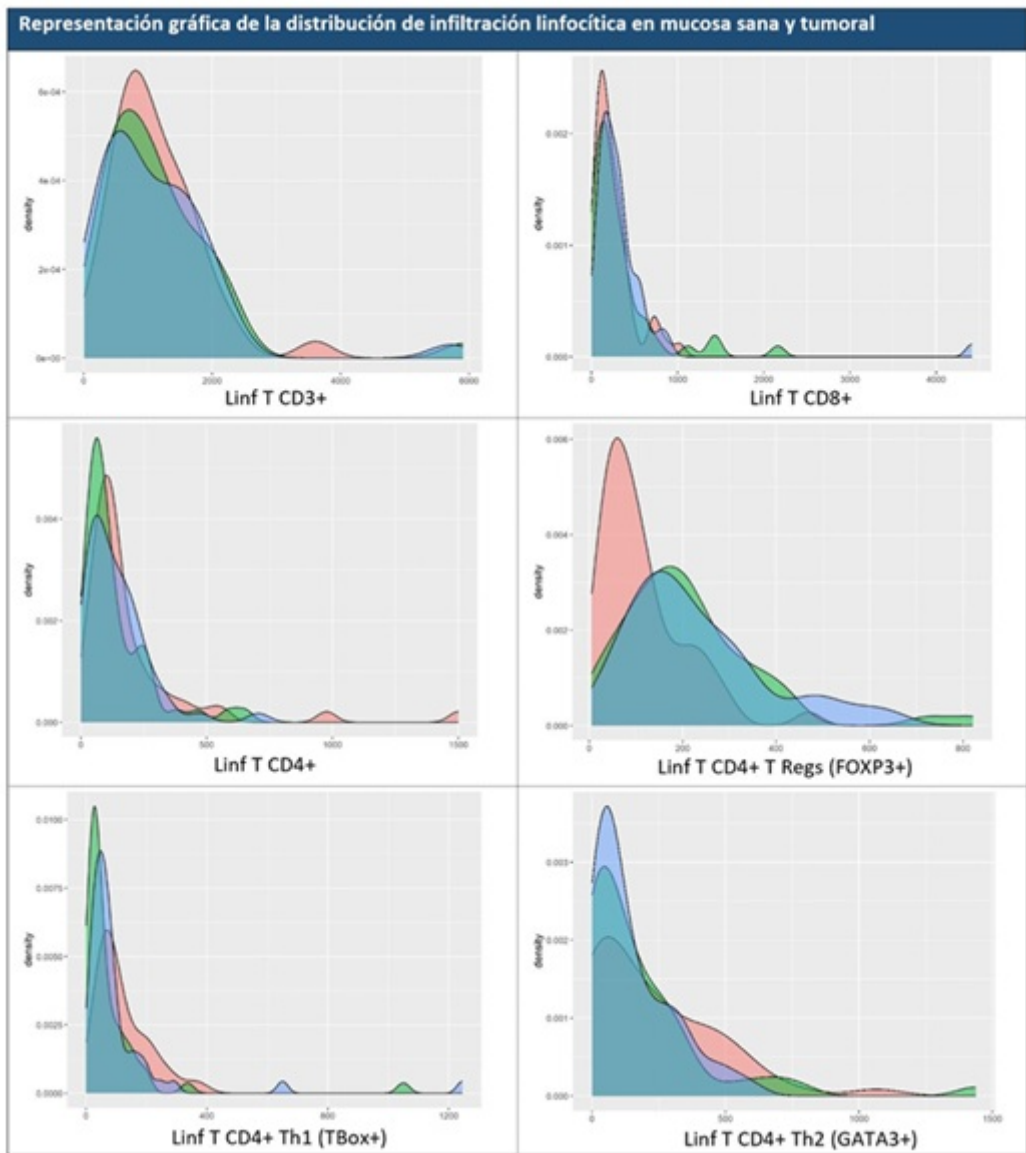
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

### Resumen

**Introducción:** La etiopatogenia del cáncer de colon (CC) se ha relacionado con factores genéticos, ambientales y dietéticos; sin embargo, aún no se conoce por completo el papel de la microbiota intestinal y la respuesta inmune local en la carcinogénesis y la progresión tumoral. En particular, la interacción entre los patobiontes intestinales –como *Fusobacterium nucleatum*– y los linfocitos infiltrantes del tumor (TIL). El proyecto Immunobionte, llevado a cabo gracias a las Becas de Investigación de la AEC, analizó la influencia de la microbiota intestinal en la respuesta inmune local mediada por TIL en el cáncer de colon.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal y prospectivo con pacientes sometidos a cirugía por cáncer de colon en un centro de tercer nivel. Se incluyeron cincuenta pacientes, de los cuales se obtuvieron tres muestras: dos muestras de tejido tumoral (del centro y del margen de avance) y una muestra de mucosa sana como control. En total se analizaron 150 muestras. Se realizó un análisis histopatológico del tumor según el protocolo hospitalario, seguido de un análisis inmunohistoquímico cuantitativo de los TIL en las tres regiones. Simultáneamente, se estudió la microbiota intestinal en el tejido tumoral y la mucosa sana mediante análisis metagenómico 16S y cuantificación de *F. nucleatum* por qPCR.

**Resultados:** El análisis comparativo entre las tres regiones muestreadas reveló diferencias en la composición microbiana y en la distribución de los TIL. Con respecto a la microbiota intestinal, aunque no se observaron diferencias en la diversidad, hubo un aumento en la abundancia relativa de los filos *Bacillota*, *Chlamydotia* y *Rhodothermota* en la mucosa tumoral, lo que también se asoció con estadios clínicos más avanzados. *Fusobacterium nucleatum* se encontró en mayor proporción en la mucosa sana (35,1 frente a 32,4%;  $p = 0,0002$ ), aunque su presencia en el tejido tumoral se asoció con estadios clínicos avanzados ( $p = 0,05$ ). En cuanto a la respuesta inmune local, no se encontraron diferencias significativas entre la proporción de TILs y el estadio clínico. Una mayor proporción de linfocitos T reguladores y linfocitos T CD4 Th2 en el centro tumoral se asoció con infiltración vascular ( $p = 0,023$  y  $p < 0,005$ , respectivamente). En el estudio de la interacción microbiota-TIL, los filos *Bacteroidetes*, *Synergistota*, *Acidobacteria* y *Spirochaetota* se correlacionaron negativamente con la infiltración linfocítica tumoral. Los filos *Pseudomonadota* y *Myxococcota* mostraron una correlación positiva con la infiltración linfocítica tumoral. Además, se observó una correlación negativa entre la proporción de *F. nucleatum* y los linfocitos T CD4+ Th1 en el margen de avance tumoral (Rho -0,344;  $p = 0,014$ ).



**Conclusiones:** El estudio demuestra que la microbiota intestinal influye significativamente en el microambiente inmunológico del cáncer de colon. Se identificaron alteraciones en la composición bacteriana entre la mucosa sana y la tumoral, en particular los filos *Bacillota*, *Chlamydotia* y *Rhodothermota*, los cuales se asociaron con estadios clínicos más avanzados. La especie *Fusobacterium nucleatum* y el filo *Spirochaetota* demostraron capacidad inmunomoduladora sobre la respuesta inmune local.