



Científicos costarricenses encuentran algunos rastros que profundizan la compleja relación que posee la "H. pylori" con el cáncer gástrico

7 FEB 2022 Salud

Un proyecto de investigación —integrado por un grupo de 30 científicos de la Universidad de Costa Rica (UCR), la [Caja Costarricense de Seguro Social](#) (CCSS) y del [Instituto de Tecnología de Massachusetts](#) (MIT)— reveló algunos resultados preliminares que dan pistas sobre cómo la bacteria *Helicobacter pylori* incentiva el desarrollo del cáncer gástrico.

Si bien desde los años 80 se sospecha que la *H. pylori* tiene un papel clave en la generación de cáncer gástrico, **a la actualidad se sabe poco sobre cómo lo hace.**

Por esa razón, dicha tarea fue asumida desde el 2018 por 30 científicos (28 costarricenses y 2 estadounidenses), con un proyecto de investigación orientado a comprender cómo la bacteria genera factores que terminan, eventualmente, **propiciando la aparición de dicha enfermedad.**

“En casi todos los tipos de cáncer, las células cancerosas tienen que convivir en un vecindario ideal para proliferar. Lo que hemos visto es que la bacteria pareciera reprogramar ese vecindario y esto hace que las células en proceso de convertirse en cáncer logren vivir mejor y transformarse. **Pero se conoce poco sobre su mecanismo y eso es lo que estamos investigando. Ya tenemos algunos resultados preliminares**”, indicó el Dr. Warner Alpízar Alpízar, del [Centro de Investigación en Estructuras Microscópicas](#) (Ciemic-UCR) y líder principal del estudio.

Cuando el Dr. Alpízar habla sobre el “vecindario ideal” se refiere al microambiente tumoral **(una serie de componentes que rodean al tumor y hasta lo ayudan a crecer).**

Si le tuviéramos que poner un nombre coloquial a las células dañinas que habitan ese vecindario, se les podría denominar “la chusma”; unos malhechores que dañan y que, además, **convencen a sus otros residentes (células sanas) de que trabajen para ellos en la generación de más células perjudiciales.**

En este sentido, el cáncer gástrico (que se posiciona como el cáncer con el mayor número de fallecimientos en Costa Rica, [según la Organización Mundial de la Salud](#)) no es la excepción y tiene, además, **a la *Helicobacter pylori* como un aliado que muestra cada vez más su complicidad.**

“El mayor impacto en la mortalidad se logra con prevención y detección temprana. Se suele invertir muchísimos recursos en tratar de curar el cáncer cuando, en muchos de los casos, las probabilidades son reducidas. Con esta investigación estudiamos factores relacionados con la generación del cáncer gástrico en etapas muy tempranas y cómo la bacteria incentiva microambientes para que el cáncer crezca cuando todavía no ha llegado a desarrollarse. **Con esto podríamos identificar patrones y si una persona va en camino a desarrollar cáncer y evitar muertes**”, enfatizó el Dr. Alpízar.



El Dr. Alpizar es el líder del estudio. Este investigador se ha especializado en temas relacionados con la genética y la biología molecular. En el 2010 obtuvo su doctorado en la Universidad de Bergen, Noruega. Entre el 2010 y el 2012 realizó un posdoctorado en el Laboratorio Finsen, del Hospital Universitario de Copenhague, Dinamarca. Laura Rodríguez Rodríguez

Primeros resultados

El proyecto de investigación tiene cuatro partes principales. **La primera consistió en un cultivo in vitro (ambiente de laboratorio controlado) con células de cáncer gástrico comercialmente disponibles.**

Un grupo de esas células fueron cultivadas en presencia de *H. pylori* y otro grupo en ausencia de esa bacteria. **La idea con esto era determinar si la bacteria inducía alguna respuesta que propiciara el crecimiento de las células cancerosas.** Ese grupo luego se le comparó con células que están en ausencia de la bacteria.

Asimismo, se utilizaron diferentes subtipos de bacterias *H. pylori* (algunas más agresivas) para comparar cómo ocurría la producción de moléculas inmunológicas relevantes.

“El propósito del cultivo era medir la expresión de moléculas relacionadas con la generación de ambientes que propician el desarrollo del cáncer. Una de esas moléculas, y tal vez la más importante, es el PD-L1. Esta molécula hace pasar a las células cancerosas como células sanas para que el sistema inmune no las destruya. **Queríamos ver si esta bacteria induce la expresión de PD-L1 y la respuesta fue sí**”, amplió el Dr. Alpizar.

Lo anterior es fundamental. Actualmente, hay varias terapias aprobadas contra distintos tipos de cáncer que inhiben la PD-L1; es decir, **que debilitan esa forma que tiene la célula cancerosa de esconderse para evitar ser atacada por el sistema inmune.**

Las y los investigadores lograron ver su presencia e, increíblemente, hallaron otras más que también tienen el mismo papel: impedir que las células inmunológicas se activen y eliminen el cáncer.

“Encontramos que la bacteria, entre más tiempo está infectando el cultivo celular, más incrementa la producción de la PD-L1. Ese es un primer resultado interesante pero hallamos más información. La bacteria no solo propicia que se produzca ese inmunoregulador, sino otros: **TNFRSF14, PVR y el ICOSL**. En otras palabras, la bacteria parece propiciar la producción de moléculas destinadas a frenar al sistema inmunológico”, ahondó el Dr. Alpízar.

De acuerdo con la Dra. Lucía Figueroa Protti, quien encontró el patrón antes mencionado y es parte del equipo de investigación, **el objetivo de la bacteria *H. pylori* es que el cuerpo no genere una respuesta inflamatoria por su presencia, pues esto la podría matar.**

Pero ese mecanismo de protección de la bacteria lleva a la generación de otras sustancias (**PD-L1, TNFRSF14, PVR y el ICOSL**) que le facilitan a las células de cáncer crecer, dividirse y desarrollarse.

“El sistema inmunológico es un sistema que ataca y defiende. Cuando termina su misión genera mecanismos para apagar ese estallido y así no atacar a las células sanas. ¿Y cómo lo hace? Justamente, con esas moléculas que detienen la respuesta inmunológica. Por supuesto, los microorganismos que nos infectan han encontrado la manera de manipular el sistema inmunológico humano a su beneficio con esas mismas sustancias como lo hace la *H. pylori*. **Esta bacteria hace infecciones persistentes e inducen la expresión de esas moléculas en una cantidad alta para no ser eliminada. Este mismo mecanismo se ha visto en el ambiente tumoral**”, anotó la Dra. Figueroa.

La Dra. Figueroa especificó que, si la bacteria y el tumor gástrico inducen las mismas sustancias para engañar al sistema inmunológico, la pregunta es quién lo hace primero. **La hipótesis apunta a que la bacteria sería el primer eslabón y las sustancias que genera para su supervivencia dan ese empujón adicional para que el tumor se establezca.**

“Nuestro modelo es in vitro con células cancerosas gástricas. Analizamos los cambios y estudiamos 10 moléculas, de las cuales tres son las más fuertes (PD-L1, TNFRSF14, PVR). **Si las células inmunológicas no atacan la bacteria porque están inactivas, tampoco van a poder a atacar a las células que se comienzan a transformar en cáncer**”, expuso la Dra. Figueroa.



Con esta investigación se estudian los factores relacionados con el origen del cáncer gástrico en etapas muy tempranas, cuando todavía la enfermedad no ha llegado a desarrollarse. El objetivo es identificar los patrones implicados y así evitar el progreso de la enfermedad. En la fotografía está la Dra. Figueroa Protti, quien realiza uno de los cultivos celulares a analizar.

Laura Rodríguez Rodríguez

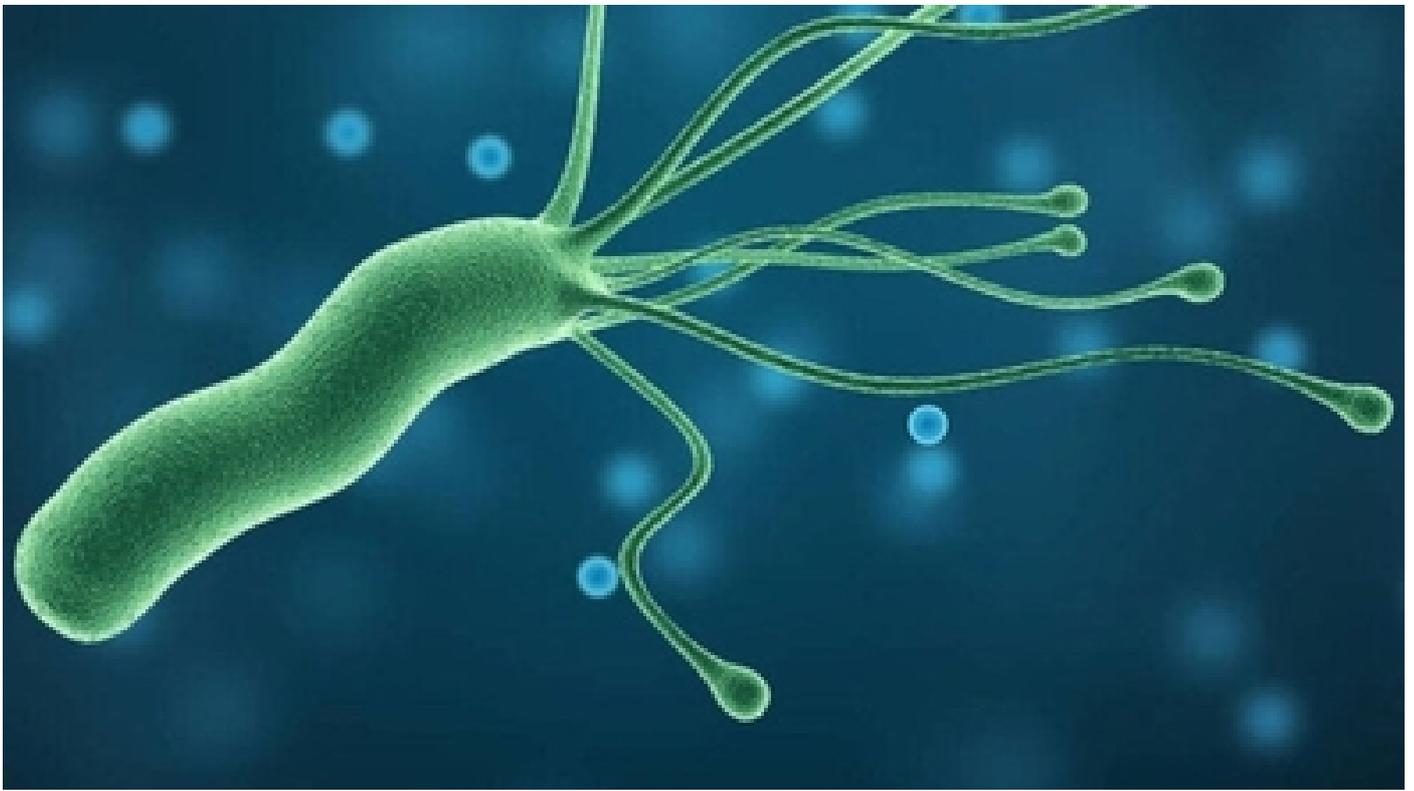
Análisis masivo

La segunda parte del estudio se relacionó con la bioinformática (análisis masivo de múltiples datos genómicos). Aquí se hizo uso de una base de datos llamada "[The Cancer Genome Atlas \(TCGA\)](#)", el cual posee una gran cantidad de información genómica obtenida de pacientes con varios tipos de cáncer.

La información relacionada con cáncer gástrico se descargó y se utilizó para averiguar la inmunología (**alteración inmune**) de los tumores.

"En el caso del cáncer gástrico descargamos los datos e hicimos un análisis de expresión de las moléculas que regulan de forma negativa el sistema inmunológico en pacientes con la enfermedad. Lo que encontramos fue un grupo de genes cuya expresión es diferente entre casos de cáncer y el tejido no canceroso. Si hacemos una lista de 65 genes, y los tomamos en cuenta a todos juntos, **eso podría separarnos quienes tienen y quienes no tienen cáncer**", explicó el Dr. Alpízar.

En ese análisis participó el estudiante de licenciatura en Microbiología, **Adrian Cabezas Bastos**, bajo el apoyo constante del Dr. José Arturo Molina Mora, integrante del equipo de investigación y bioinformático del Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales (CIET) de la Facultad de Microbiología de la UCR.



Así es como luce la bacteria *Helicobacter pylori*, la cual genera un ambiente inmunológico en el estómago que propicia una inflamación crónica, persistente y que podría llevar al desarrollo del cáncer gástrico. Fotografía de la Organización Panamericana de la Salud.

El Dr. Molina explicó que esos 65 genes ayudarían a predecir qué tejido es canceroso y cuál no lo es. Esto es importante porque daría la posibilidad de hallar biomarcadores claros que en un futuro indiquen si una persona está iniciando el desarrollo de la enfermedad.

“Estamos buscando biomarcadores; moléculas que nos permitan diferenciar los distintos estados del cáncer. En un lenguaje simple, las células tienen un montón de genes pero no todos están encendidos. Una célula sana tiene algunos encendidos y otros apagados. Cuando un gen que debería estar apagado se enciende nos dice que la célula está enferma. **La tarea aquí es identificar cuáles genes, al encenderse, nos dicen que un cáncer está iniciando un crecimiento descontrolado**”, interiorizó el Dr. Molina.

De esos 65 genes, ya se identificaron dos con un peso mayor en esta separación de cáncer y tejido no canceroso: **el TNFRSF9 y el RUNX1**. El primero estimula al sistema inmunológico para intentar atacar al cáncer y el RUNX incentiva el crecimiento de los tumores.

“**Estos genes podrían tener valor pronóstico, diagnóstico y hasta terapéutico.** Todavía no estamos en esa fase, pero ese es el potencial que le vemos a los biomarcadores y que deseamos lograr con este tipo de estudios. A estos candidatos hay que validarlos en células, modelos animales y en pacientes. Sabemos que en las moléculas una puede afectar a todas las demás. Es como si fuera una red vial y se diera un accidente que afecta el tránsito. El cáncer no es solo por causa de un elemento, sino por varios que están interactuando. Para eso usamos la bioinformática con el fin de modelar cómo actúan entre sí. Ese es uno de los aportes novedosos del estudio”, aclaró el Dr. Molina.

La tercera parte se relacionó con un modelo animal destinado a ver en **cuánto tiempo la bacteria reprograma la parte inmunológica en la mucosa gástrica antes de que aparezca el cáncer.**

“En un grupo de ratones vimos que experimentaron una inflamación similar a una gastritis a las 10 semanas de tener la bacteria. **A las 30 semanas, esa gastritis estaba más**

exacerbada. Todavía nos falta tiempo para saber cuántas semanas se necesita para que generen cáncer”, expuso el Dr. Alpízar.

Ahora, la etapa que viene es estudiar si la bacteria, en esos ratones, genera las mismas moléculas ya halladas en los cultivos celulares (**PD-L1, TNFRSF14, PVR y el ICOSL**) que inhiben al sistema inmune y hacen que no pueda ejercer su efecto inmunológico.

“La idea en el nuevo proceso es determinar si la bacteria induce gastritis y si esta es reprogramada por la bacteria para que genere una respuesta inmune poco eficiente. Si eso es así, esto podría explicar el porqué la bacteria propicia el desarrollo del cáncer. **Estaríamos hablando de que la bacteria genera el vecindario inmunológico ideal para ser aliado del crecimiento tumoral**”, manifestó el Dr. Alpízar.



Él es el Dr. Alexander Sheh, de la División de Medicina Comparativa del Instituto Tecnológico de Massachussets (MIT). El Dr. Sheh vino a la UCR durante el 2019 para establecer alianzas de estudios conjuntos. El Dr. Sheh ha sido enfático en cómo las bacterias de nuestro cuerpo pueden modular la respuesta inmune al afectar los tipos de células T presentes (parte de las guerreras inmunitarias encargadas de proteger al organismo).

Anel Kenjekeeva

Las metas

La cuarta y última etapa del estudio es realizar análisis con muestras de sangre, tejido de cáncer y de tejido sano de pacientes reales, pero esta fase aún no ha comenzado.

“El propósito es comparar los tejidos, uno tumoral y uno no tumoral. Asimismo, vamos a contemplar muestras de heces. De ahí vamos a caracterizar cómo es la microbiota (los microorganismos que viven en el intestino) de estos pacientes operados por cáncer gástrico. Hay estudios que demuestran la presencia de ciertas bacterias, mismas que predicen la respuesta a inmunoterapia en melanoma, un tipo de cáncer de piel muy agresivo. Entonces, **queremos ver si los pacientes con cáncer gástrico tienen cierta composición de la microbiota que podría ayudar a predecir quién responde, y quien no, a la quimioterapia**”, profundizó el Dr. Alpízar.

Para el especialista, la *H. pylori* es un tipo de “gangster del barrio” con la capacidad, incluso, de modificar la composición del resto de las bacterias.

La suposición apunta a que las personas con *H. pylori* poseen una composición de microbiota distinta a quienes no la tienen y que, de alguna manera, la *Helicobacter pylori* se las ingenia para controlar quienes viven y no con ella.

De comprobarse lo anterior, se abre la posibilidad de generar algoritmos predictivos que indiquen cuál paciente tiene (o no) una alta posibilidad de responder favorablemente a la quimioterapia.

“Apenas estamos empezando a entender los efectos que tienen las bacterias que cohabitan en nuestro cuerpo. Sin embargo, se sabe que la composición y la diversidad del microbioma puede modular la respuesta inmune al afectar, por ejemplo, los tipos de células T presentes. **Otras investigaciones han encontrado que los cambios en el microbioma de los ratones pueden influenciar los efectos de la quimioterapia en modelos de cáncer.** Esperamos que esta colaboración con el Dr. Alpízar nos dé la oportunidad de aumentar nuestro conocimiento de los factores y cómo la microbioma influye en el desarrollo del cáncer gástrico”, apuntó el Dr. Alexander Sheh, de la División de Medicina Comparativa del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), de los Estados Unidos.



El cáncer gástrico es un tipo de cáncer tardío. En un futuro, la inmunoterapia puede ser usada como una herramienta quimiopreventiva (evitar que el cáncer se forme), si se logra conocer con detalle sus cómplices y la función que realizan.

Anel Kenjekeeva

El pronóstico

Esta investigación corresponde a ciencia básica y se proyecta que finalice en el 2024. **La aplicación en la parte clínica no será inmediata, pero es un paso fundamental para llegar al ámbito práctico.**

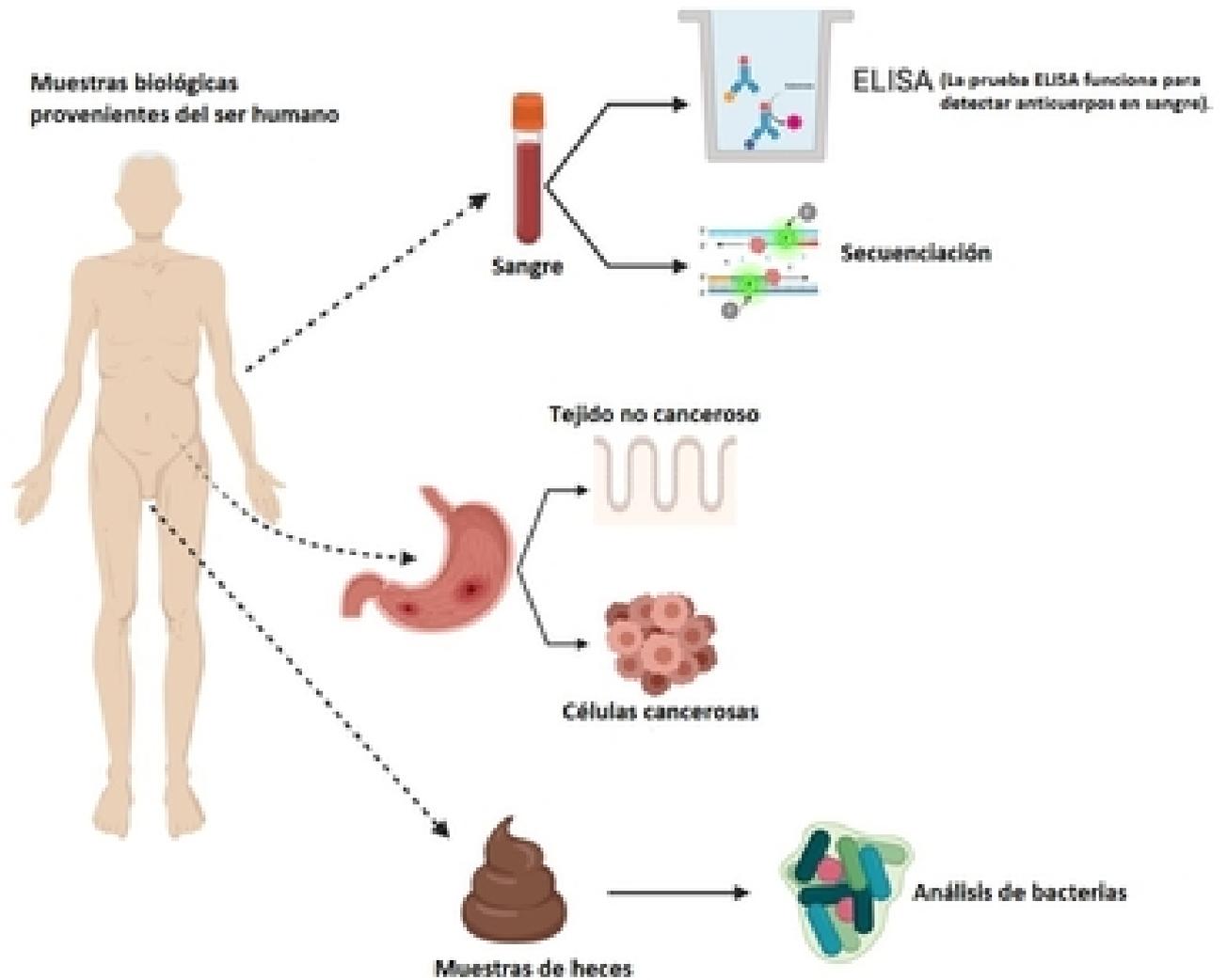
“El proyecto tiene un componente traslacional porque podríamos estar apoyando en la generación de esquemas predictivos de respuesta de inmunoterapia. **Este es un tema ampliamente importante, porque no es lo mismo un cáncer de pulmón que uno gástrico.** También, con las conclusiones se espera generar nuevas interrogantes para seguir estudiando y aportar en la parte clínica. Esto se logra poco a poco y el inicio es la ciencia básica, que es en lo que estamos”, comentó el Dr. Alpízar.

En estos momentos el equipo se encargará de recolectar las muestras de **150 pacientes operados y clínicamente diagnosticados de cáncer gástrico en el Hospital Max Peralta de Cartago y en el Hospital México**, con la colaboración de personal médico de ambos hospitales. Lo anterior, después de dos años y nueve meses de gestionar los trámites para obtener los permisos bioéticos.

“Esta parte es sumamente importante. No solamente tendremos las células de cáncer, sino que viene todo el vecindario. Es decir, todas las células que coexisten con las de cáncer. Esto permite ver muchísimas más variables. En el cultivo que se compra solo se tienen células de cáncer. En cambio, en los tejidos, **se puede explorar cómo las células de cáncer están interactuando con las células inmunológicas que conviven con ellas para formar lo que se llama el microambiente tumoral**”, concluyó el Dr. Alpízar.

Con el nuevo conocimiento que se genere se aspira a prevenir la aparición de la enfermedad, redirigir a aquellas personas con más riesgo para darles un chequeo periódico e identificar quienes no requieren seguimiento. **Eso ayudaría a ahorrar recursos, descongestionar los hospitales y prevenir fallecimientos.**

Estas son las muestras biológicas de seres humanos que se utilizarán en la última fase del proyecto



[Jennifer Jiménez Córdoba](#)
Periodista, Oficina de Divulgación e Información
Área de cobertura: ciencias de la salud
jennifer.jimenezcordoba@ucr.ac.cr

Etiquetas: [cancer](#), [prevencion](#), [gastrico](#), [inmunoterapia](#), [helicobacter pylori](#), [h. pylori](#).