



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

MICROBIOTA, METABOLISMO E INMUNIDAD COMO DETERMINANTES DE LA RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

MIMIC-TNBC

Equipo de Investigación:

- **Dra. María Leonor Fernández-Murga. Investigador Principal**
- Dr. Giuseppe D'Auria, PhD. Departamento de Bioinformática, FISABIO.
- Dra. Lluçia Martínez, PhD. Departamento de Genómica, FISABIO.
- Dra. Sara Marín. MD. Servicio Oncología Clínica.
- Dra. Lucía Serrano. Bióloga, Lab. Oncología Clínica.
- Dra. Ana Belda-Marco, Bióloga, Lab. Oncología Clínica.
- Dra. Elisabeth Martínez. Bióloga, Lab. Oncología Clínica.
- Dra. Clara Herrero. Biotecnóloga, Servicio Oncología Clínica.
- Dr. Andrés Moret. Biólogo, Lab. Oncología Clínica.

Centro de Investigación: Hospital Arnau de Vilanova. FISABIO.

1. Contexto y justificación

El cáncer de mama triple negativo (TNBC) representa alrededor del 15–20 % de los casos y sigue siendo el subtipo más agresivo y con peor pronóstico, debido a la ausencia de dianas hormonales o anti-HER2. En estadios iniciales, la combinación de quimioterapia con inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1 ha logrado mejorar de forma significativa las tasas de respuesta patológica completa (RCp) y la supervivencia, como muestran los ensayos KEYNOTE-522, GeparNuevo e IMpassion031.

Sin embargo, entre un 30–40 % de las pacientes no alcanzan una RCp y quedan expuestas a la toxicidad del tratamiento sin un beneficio real. Esto subraya la necesidad de biomarcadores predictivos más precisos que permitan personalizar las terapias. Los marcadores actualmente utilizados —PD-L1, TILs o firmas génicas— ofrecen información limitada y dependen en gran medida del contexto tisular.

En paralelo, la evidencia científica ha puesto de manifiesto el papel central del eje microbiota-metabolismo-inmunidad en la respuesta a la inmunoterapia. La composición del microbioma intestinal puede modular la activación de linfocitos T CD8⁺, la polarización de macrófagos y la maduración de células dendríticas, influyendo en la eficacia de los

tratamientos anti-PD-(L)1 en distintos tipos de cáncer. Además, los metabolitos derivados de la microbiota, como los ácidos grasos de cadena corta, los indoles del triptófano o las sales biliares secundarias, actúan como mediadores bioactivos capaces de modificar la inflamación, el metabolismo inmunitario y, en última instancia, la eficacia terapéutica.

A pesar de estos avances, los estudios integrados en TNBC son escasos y suelen ser transversales o centrarse en un solo nivel ómico (metabolómica, genómica o inmunología), lo que dificulta la traducción clínica de los hallazgos. Existe por tanto una oportunidad traslacional clara para combinar el análisis de la microbiota, el perfil metabólico y la respuesta inmunitaria, y generar herramientas predictivas aplicables en la práctica clínica.

2. Hipótesis y objetivos

Hipótesis central

En pacientes con TNBC en tratamiento neoadyuvante, existe un estado inmunometabólico del huésped, determinado por la interacción entre microbiota, metabolitos y respuesta inmune, que condiciona la eficacia de la quimio-inmunoterapia.

Esta firma combinada podría predecir la RCP de forma independiente y superior a los biomarcadores estándar (PD-L1, TILs, parámetros clínicos).

Objetivos específicos

1. Validar que una firma integrada microbiota–metabolómica–citómica predice la RCp en TNBC.
2. Identificar biomarcadores dinámicos: analizar si los cambios tempranos (a las 2–4 semanas de tratamiento neoadyuvante) en perfiles metabólicos o microbianos anticipan la respuesta.
3. Relacionar la firma con correlatos inmunes periféricos y tisulares (linfocitos T, citocinas, TILs).
4. Explorar factores modificadores, como uso de antibióticos, dieta o comorbilidad.
5. Construir un índice clínico traslacional (MicrobioMeta-Score) que sirva como herramienta predictiva en la práctica médica.

3. Diseño y metodología

Diseño: estudio observacional, prospectivo y multicéntrico. Se incluirán 60 mujeres con TNBC localizado o localmente avanzado, candidatas a quimio-inmunoterapia neoadyuvante estándar.

Muestreo:

- Tres puntos de recogida de sangre y heces: basal (pre-tratamiento), semana 3 y al terminar el tratamiento neoadyuvante.
- Tejido tumoral antes y después de la neoadyuvancia (según práctica clínica habitual).

Todas las participantes firmarán consentimiento informado antes del muestreo inicial.

Análisis previstos:

- Metabolómica: se analizarán metabolitos en suero (aminoácidos, lípidos, ácidos biliares, SCFAs e indoles) mediante UPLC-MS/MS en colaboración con la Unidad Analítica del IIS La Fe.
- Microbiota: se estudiará la composición intestinal mediante metagenómica shotgun y el perfil funcional derivado de metabolitos microbianos.
- Citometría e inmunidad: caracterización de subpoblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo. Se realizará, también, expresión génica de mediadores inmunometabólicos.
- Análisis estadístico: modelos multivariantes (regresión logística, PLS-DA, PCA) y aprendizaje automático (elastic-net, DIABLO/mixOmics) para construir la puntuación predictiva MicrobioMeta-Score y estimar su capacidad discriminativa (AUC, NRI).

El proyecto cuenta con la aprobación ética del Comité de Ética del Hospital Arnau de Vilanova (INMUNOTCH 3/2023) y seguirá la normativa vigente sobre protección de datos.

4. Resultados preliminares

En una cohorte inicial de 50 pacientes con TNBC tratadas con quimio-inmunoterapia, se observaron diferencias inmunológicas y metabolómicas claras entre las pacientes con respuesta patológica completa (RCp) y aquellas con respuesta parcial (RPP).

- Las pacientes con RCp mostraron mayores niveles de linfocitos T CD4⁺, CD8⁺ y NKT, y menor proporción de células mieloides supresoras (MDSCs).
- Las no respondedoras presentaron valores elevados de neutrófilos y ratios NLR/PLR, asociados a mal pronóstico.
- El perfil metabolómico diferenció ambos grupos desde el inicio del tratamiento: las respondedoras mostraron un aumento de metabolitos implicados en la biosíntesis de ácidos biliares primarios, mientras que las no respondedoras destacaron por vías relacionadas con fenilalanina, tirosina y triptófano.

Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que las vías microbianas y metabolómicas modulan la inmunidad antitumoral y la eficacia de la inmunoterapia en TNBC.

5. Impacto potencial

El proyecto MIMIC-TNBC puede cambiar la práctica clínica en tres dimensiones:

1. Estratificación pretratamiento: El MicrobioMeta-Score permitirá estimar la probabilidad de respuesta antes de iniciar la neoadyuvancia. Las pacientes con alto score podrían recibir terapias menos intensas, reduciendo toxicidad, mientras que aquellas con bajo score se beneficiarían de estrategias reforzadas.

2. Monitorización dinámica: Los cambios tempranos en los perfiles de metabolitos o microbiota —detectables mediante muestras de sangre o heces— servirán como biomarcadores para ajustar la terapia en tiempo real, evitando tratamientos ineficaces.
3. Transferencia a la práctica clínica: El proyecto generará un informe clínico estandarizado y un índice integrable en la historia clínica electrónica, junto con posibles intervenciones seguras y complementarias (nutrición, prebióticos, probióticos racionales).

En conjunto, MIMIC-TNBC aspira a reducir el sobretratamiento, mejorar la calidad de vida y optimizar los recursos sanitarios, abriendo el camino hacia una oncología personalizada basada en la biología del huésped.

6. Innovación y relevancia

- Integra por primera vez en TNBC un enfoque multi-ómico longitudinal (microbiota, metabolómica, inmunidad) en contexto de quimio-inmunoterapia.
- Propone un biomarcador dinámico y no invasivo con potencial para guiar la toma de decisiones terapéuticas.
- Abre la puerta a estrategias de modulación del eje microbiota-inmunidad mediante intervenciones nutricionales o probióticas seguras.
- Refuerza el liderazgo de la investigación traslacional en el CMO–FISABIO y posiciona al grupo en redes internacionales de inmunometabolismo y cáncer de mama.

Su desarrollo permitirá establecer una base sólida para futuros ensayos clínicos de desescalada terapéutica personalizada, basados en biomarcadores del huésped y con impacto directo en la vida de las pacientes.

7. Presupuesto

Descripción	Coste €
Circulating T Lymphocyte Subpopulation (Conventional Flow Cytometry) x 150 samples	10,000
Metabolomic analysis (N=150) targeted Trip/Kyn, amino acids, fatty acids, bile salts, etc	20,000
Feces DNA isolation (20 € per sample) N=150 samples Metagenomic and sequencing 20 M (200 € per samples) N=150 . VegaPacBio	30,000
Asistencia a Congresos internacionales (AACR, EACR)	1,000
Divulgación de los resultados obtenidos	3,000
Sub Total	64,000
Costes indirectos	16,000
TOTAL	80,000