



**Proyecto MECCA: M**icrobiota y **E**jercicio **C**ontra el **Cá**ncer

Dra. Margarita Pérez Ruiz, Dra. Mar Larrosa Pérez, Dr. Fernando Herrero y Pedro Santos-Olmo Palacios

10 abril 2017

**Título:**

**Investigadores:**

**Fecha:**

1. **INTRODUCCIÓN**

 El cáncer de mama es el cáncer más común en las mujeres y el segundo más común en el mundo (Bydoun, 2013). A nivel mundial, se estima una incidencia de 1,67 millones de casos diagnosticados en 2012, que supone el 25% del total, quedando como segunda causa de muerte por esta enfermedad en los países occidentalizados con 198.000 muertes/anuales, el 15,4%, después del cáncer de pulmón (Ferlay, 2014).

 Gracias a la investigación, al diagnóstico precoz y al seguimiento que se realiza a las pacientes de cáncer de mama la supervivencia de estas pacientes es cada día mayor, sin embargo las secuelas y trastornos asociados a la enfermedad que van más allá de la fase de tratamiento (Dulko et al., 2013), suponen un gran problema en este tipo de pacientes. Las pacientes presentan dolor, un menor rango de movimiento y una fuerza limitada en las extremidades superiores, probablemente debido a una pérdida de densidad ósea y a la fatiga que, en ciertos momentos, puede llegar a ser muy persistente (Minton, 2013; Simonavice, Pei-Yang, Ilich, Jeong-Su, & Panton, 2011), lo que les lleva a percibir un menor cumplimiento de sus tareas diarias y a presentar una menor calidad de vida (Campbell et al., 2012). Estas limitaciones físicas e incluso psicológicas durante el tratamiento afectan también a la decisión de volver al trabajo e integrarse en la sociedad debido a la incertidumbre acerca de la capacidad para trabajar, la apariencia física, y el miedo a la posible pérdida del empleo. En el caso de mujeres jóvenes, se requiere una atención especial a preocupaciones tales como la fertilidad, la actividad sexual o el cuidado de hijos (Gewefel & Salhia, 2014).

 Las pacientes de cáncer de mama comparadas con mujeres sanas, son más sedentarias y realizan menos actividad física (Phillips et al., 2015), lo que unido a los efectos de la enfermedad, fármacos y patrones obesogénicos, resulta en una peor condición física (Herrero et al., 2006) y pronóstico de la enfermedad, además de aumentar la posibilidad de recurrencia para aquellas mujeres que ya la han superado (Gnagnarella et al., 2016).

Por el contrario, la adherencia a la práctica de actividad física junto con la adopción de hábitos alimenticios saludables, se traduce en mejoras de la resistencia y movilidad en miembros superiores e inferiores (Battaglini et al., 2014; Mirandola et al., 2014); mejoras significativas en la capacidad cardiorrespiratoria, composición corporal y en general de la calidad de vida (Travier et al., 2014; Travier et al., 2015); y de la condición física (Fong et al., 2012). La práctica de actividad física puede reducir los efectos de la cirugía y de la terapia oncológica, y mitigar el dolor continuo que sufren las mujeres supervivientes del cáncer de mama (Forsythe et al., 2013). Por todo lo anterior, la actividad física se muestra como una herramienta segura después del tratamiento, ya que no contribuye a la aparición o empeoramiento de linfedema (Benton, Schlairet, & Gibson, 2014; Schmitz et al., 2010).

A nivel psicológico, se ha constatado que con un programa de ejercicio de carácter multidimensional de tan sólo tres meses de duración, se pudo reducir de forma significativa los síntomas de la depresión, ansiedad (Rogers et al., 2016) y fatiga (Cramp & Byron-Daniel, 2012; Ligibell, 2012).

 Un factor sobre el que el ejercicio físico podría tener un efecto mejorando la salud de las pacientes de cáncer de mama es a través de la microbiota intestinal. La microbiota intestinal es el conjunto de trillones de microorganismos que viven en simbiosis con nuestro organismo a lo largo de nuestro sistema digestivo y cuya presencia y actividad están estrechamente relacionadas con la salud humana. Aunque en un principio se pensó que las bacterias en el intestino sólo podían tener un efecto o ser causa de tumores en el tracto gastrointestinal hace ya tiempo que se observó en modelos animales que la microbiota intestinal podía estar implicada en el desarrollo de tumores distales, entre los que se incluye el cáncer de mama (Rao et al., 2006). Estudios posteriores han demostrado que la microbiota en mujeres con cáncer de mama es distinta a la de mujeres sanas (Goedert et al., 2015) y que ciertos grupos bacterianos están relacionados con el perfil de estrógenos y el riesgo de desarrollar cáncer de mama (Fuhrman et al., 2014). El desequilibrio en la microbiota (también llamado disbiosis) puede disminuir la respuesta inmune ante células tumorales (Mukaida, 2014), el descenso de cierto tipo de bacterias podría conllevar un mayor riesgo de carcinogénesis, mientras que el aumento de otras, podría inhibirla e incluso suprimirla (Erdman & Poutahidis, 2015). Además la microbiota tiene un papel importante en el metabolismo de fármacos, hasta tal punto que la presencia de un tipo u otro de microbiota puede determinar el grado de eficacia de un fármaco (Saad et al., 2012) y por tanto podría influenciar el tratamiento que durante años llevan las pacientes con cáncer de mama. Se ha determinado una influencia de la microbiota intestinal en la eficacia o toxicidad de algunos fármacos quimioterapeúticos como la ciclofosfamida, las sales de platino y el irinotecán (Viaud et al., 2014). La microbiota intestinal también parece jugar un papel clave en el desarrollo y severidad de la mucositis, uno de los efectos secundarios más comunes del sistema gastrointestinal en pacientes sometidos a quimioterapia. La microbiota intestinal podría atenuar o agravar la mucositis influyendo en el proceso inflamatorio (van Vliet et al., 2010).

En resumen la microbiota intestinal es un factor que puede influir:

1. En el desarrollo y evolución del cáncer de mama.
2. En la efectividad y/o toxicidad de la quimioterapia
3. En la efectividad y/o toxicidad de los fármacos que se utilizan tras la extirpación del tumor (ej: tamoxifeno), aumentando o disminuyendo la recidiva del cáncer.
4. Efectos secundarios asociados a la quimioterapia: mucositis.

 La microbiota intestinal se ve influenciada por distintos factores como la toma de antibióticos, la dieta y la quimioterapia, factores todos alterados en las pacientes de cáncer de mama. Uno de los factores que podría promover el equilibrio en la microbiota y promover la presencia de bacterias beneficiosas para la salud es el ejercicio físico (Cerdá et al., 2016; Bressa et al., 2017) y también la toma de probióticos, microorganismos vivos que refuerzan el sistema inmune).

 Por todo lo anterior el **objetivo** del presente proyecto es determinar si la administración de un probiótico y/o ejercicio físico en supervivientes de cáncer de mama es capaz de mejorar el equilibrio de la microbiota intestinal favoreciendo así una mejora del sistema inmune (medido como un aumento de producción de Inmunoglobulina A soluble en heces) lo que podría disminuir el número de recidivas y mejorar la calidad de vida de estas pacientes.

 Para ello se llevará a cabo un estudio de intervención con un probiótico y/o con ejercicio físico en pacientes intervenidas de cáncer de mama.

1. **MATERIAL Y MÉTODOS**

**2.1 Estudio de intervención**

 Se llevará a cabo un estudio de intervención con ejercicio físico y con ejercicio físico y un probiótico, aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado siguiendo las pautas de CONSORT statement (Consolidated Standards of Reporting Trials). El protocolo se ha elaborado teniendo en cuenta las pautas acordadas en la “Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones biomédicas en seres humanos” (Fortaleza, Brasil, 2013). El tamaño muestral del estudio se ha determinado mediante el programa G Power (http://www.gpower.hhu.de/), seleccionando un nivel de significación alfa=0.05 y una potencia (beta) de 0.85 para un análisis de 2 colas y teniendo en cuenta la desviación estándar de la variable primaria a estudiar (cambios en la estructura de la microbiota intestinal) y la diferencia que queramos detectar (15%).

 El estudio se llevará a cabo según el siguiente esquema experimental:

 ****

Se propone un ensayo longitudinal, doble ciego placebo controlado con toma de muestras antes del inicio del tratamiento con probiótico y/o ejercicio físico y tras tres meses de tratamiento. La Fase I comprende una toma inicial de heces para analizar microbiota y niveles de inmunoglobulina A, análisis del estilo de vida y de salud mental, y valoración de la capacidad muscular, y la Fase II en la que se toma una muestra de heces a los tres meses y se analiza la microbiota intestinal y los niveles de inmunoglobulina A, el estilo de vida, salud mental y la capacidad muscular. Criterios de inclusión: mujer mayor de 18 años diagnosticada con cáncer de mama con expresión de receptores hormonales (estrógenos y/o progesterona), operadas, con o sin radioterapia, índice de masa corporal (IMC) entre 20 y 25kg/m2; estado funcional según la OMS: de 0 a 2. Criterios de exclusión: haber ingerido antibióticos entre la Fase I y II; dietas extremas (vegetarianos, veganos); embarazo o lactancia; padecer enfermedades gastrointestinales documentadas (úlceras, colon irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, etc.); alcoholismo. Las pacientes se repartirán de forma aleatoria en tres grupos (n=30 por grupo). El grupo control (C) recibirá una cápsula diaria de placebo (maltodextrina) y no realizará ejercicio físico, el grupo Probiótico (P) recibirá una cápsula al día de probiótico y un tercer grupo (PEF) recibirá una cápsula al día de probiótico durante 3 meses y realizará entrenamiento físico.

**2.2. Pruebas de esfuerzo**

La capacidad cardiorrespiratoria dinámica (VO2pico, umbral ventilatorio y equivalentes ventilatorios de O2 y CO2, y respuesta electrocardiográfica al esfuerzo) se analizará durante la realización de una prueba de esfuerzo mediante un ergo-espirómetro ‘respiración a respiración’ (‘breath-by-breath’) (Vmax29C; Sensormedics; California, EEUU). El ergómetro utilizado para la determinación de la capacidad cardiorrespiratoria de los pacientes será un tapiz rodante (Technogym Run Race 1400HC; Gambettola, Italia). Tras una exhaustiva sesión de familiarización con el mismo, aplicaremos un protocolo especial y muy progresivo para población sedentaria (velocidad de inicio 4 km/h e incrementos de 1.0 km/h 1% de pendiente cada minuto).

**2.3. Valoración de la capacidad muscular**

Tests funcionales: Analizan la capacidad de realizar actividades de la vida diaria mediante (i) test de escalera (Time Up and Down Stairs Test; (ii) test de levantarse de una silla y caminar 3 y 10 metros (3m and 10m Time Up and Go Test); (iii) test prensión manual.

Tests de fuerza muscular dinámica: Tras 3 sesiones de exhaustiva familiarización con las técnicas de los movimientos implicados se llevará a cabo ejercicios de los diferentes grupos musculares de tren superior e inferior (extensión y flexión de brazo, extensión y flexión de rodillas), se compararán las curvas de potencia (velocidad de ejecución de la carga), resistencia a la fatiga en función de la atenuación de la velocidad. Estas variables se determinarán mediante el dispositivo de medida de fuerza dinámica T-Force Dynamic (Garnacho-Castaño et al., 2015).

**2.4 Análisis del Estilo de vida de la población estudio**

Evaluación de los hábitos alimentarios:

La caracterización de los hábitos alimentarios de la población estudiada es muy importante ya que la dieta es uno de los factores ambientales que más influye en la composición de la microbiota intestinal. El estudio de la dieta se llevará a cabo mediante la utilización de los cuestionarios de hábitos de frecuencia de consumo de alimentos (CFC). En concreto se utilizará el cuestionario semicuantitativo y validado (Vioque, 2006) para la población objeto de estudio. El CFC consta de 93 items, lo que se permite la evaluación de la ingesta habitual de alimentos y nutrientes. El CFC se les dará a los voluntarios para que lo completen al inicio del ensayo, a mitad y final del ensayo. Se evaluará tanto la población sedentaria como la que realiza actividad física. Los datos obtenidos de las encuestas serán analizados en el programa DietSource (Novartis, Barcelona, España).

Análisis de la actividad física:

El nivel de actividad física (AF) se analizará mediante un cuestionario de actividad física el IPAQ o Cuestionario Internacional de Actividad Física. El principal uso que se le da al IPAQ a nivel mundial está dirigida hacia el monitoreo e investigación. Es un instrumento diseñado principalmente para la “vigilancia” de la actividad física que realiza la población adulta y la percepción de la salud de los mismos (Hallal & Victora, 2004).

**2.5 Análisis de la Salud mental**

Evaluación de la calidad de vida de la muestra a través del cuestionario de la Organización Europea para la Investigación del Cáncer, EORTC QLQ C-30 y BR-23 (módulo específico para cáncer de mama) (Aaronson et al., 1993). Posee una fiabilidad adecuada con un Alpha de Crombrach entre 0,52 y 0,89 en las diferentes escalas (Royo, 2011).

Escala de ansiedad de Hamilton. 14 items valorados en una escala de 5 siendo 0 ausencia y 5 muy grave e incapacitante, de la versión en español de validación de las versiones en español de Montgomery anxiety rating scale para la evaluación de la depresión y de ansiedad (Lobo et al., 2002).

**2.6 Intervención de ejercicio**

Incluirá tres sesiones semanales de ejercicio físico programado de ~60 min de duración (entrenamiento combinado). Los planes de ejercicio serán individualizados y seguirán las normas de las instituciones de referencia mundial para entrenamiento aeróbico. Cada sesión se realizará en un gimnasio específicamente habilitado en la Giasfys será supervisada e individualizada para cada sujeto (un supervisor/cada 2 adultos) por profesionales expertos (licenciados en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte. Cada sesión de entrenamiento aeróbico incluirá, tras un periodo de acondicionamiento gradual, un total de ~30 minutos de ejercicio (pedaleo en ciclo-ergómetro, remo, trabajos en clases colectivas dirigidas con el objetivo de mantener la adherencia a la intervención). La intensidad del ejercicio (60-80% de la frecuencia cardiaca de reserva en de cada sujeto lo que equivale a la frecuencia obtenida en VT1 analizado con la prueba de esfuerzo) será controlada continuamente mediante medidores de frecuencia cardiaca portátiles por telemetría (‘pulsómetros’). Al citado trabajo aeróbico se sumarán, en cada sesión de entrenamiento combinado, ~30 minutos de entrenamiento de fuerza. Este trabajo adicional incluirá un total de 11 ejercicios realizados contra resistencia (con mancuernas o en máquinas de pesos dirigidos) y en un amplio rango de movilidad articular: prensa de hombro, pecho y piernas, remo lateral, extensión y flexión de brazo, extensión y flexión de rodillas, abdominales, lumbares, aducción de hombro). Los participantes realizarán 2-3 series (8-15 repeticiones) por ejercicio. La duración de cada serie será de ~20 s y entre las mismas habrá un periodo de descanso de 1-2 min. Se buscará según el individuo la metodología de trabajo más adecuada para conseguir la adherencia al programa.

**2.7 Análisis microbiota intestinal**

 Para llevar a cabo este proyecto se utilizarán las técnicas de secuenciación masiva o Next generation Sequencing que se han desarrollado en los últimos años. Estas técnicas de última generación permiten un análisis preciso y exhaustivo de la microbiota intestinal en comparación con la metodología de cultivo bacteriano que se realizaba anteriormente.

2.7.1 Extracción del DNA.

El ADN total será extraído de las muestras de heces utilizando el kit comercial EZNA Stool DNA Mini Kit (Omega Biotek, Madrid, Spain) y el homogenizador de muestras Bullet Blender®. La concentración y la pureza del ADN se medirán en un espectrofotómetro a 260 nm y 280 nm (Nanodrop Technologies).

2.7.2 Análisis metagenómico de la microbiota mediante secuenciación del 16S rRNA

 La secuenciación de las muestras se realizará en el servicio de genómica del Parque Científico de Madrid. Las regiones variables V3-V4 del rRNA se amplificará con cebadores específicos para esa región (Klindworth et al., 2013) y se secuenciarán en un secuenciador Illumina Miseq (Illumina, Inc., EEUU). Se realizará un filtrado de la calidad de los datos de acuerdo con Caporaso (Caporaso et al., 2010). Las lecturas se asignarán a unidades taxonómicas operacionales (OTUs) usando la herramienta QIIME con la que las secuencias se confrontan con la base de datos Greengenes. Las lecturas se asignarán a un OTU cuando la identidad con la secuencia sea mayor o igual al 97%. Las secuencias que no encajen con ninguna referencia se descartarán. El análisis de la microbiota se realizará utilizando UniFrac (Lozupone y Knight, 2005). Como medida de la diversidad se calcularán los índices de Shannon (H) y Simpson (lambda).

* + 1. Análisis de la inmunoglobulina A en heces.

Los niveles de inmunoglobulina A en heces serán determinados mediante citometría de flujo (Accuri 6 BD,NJ, EEUU). Los homogenados fecales se teñirán con anticuerpos anti inmunoglobulina A humana marcados con ficoeritrina (Miltenyi Biotec clone IS11-8E10).

1. **MEDIOS MATERIALES, INFRAESTRUCTURAS Y EQUIPAMIENTOS SINGULARES**

 En las instalaciones de la Universidad Europea de Madrid contamos con los siguientes materiales e infraestructuras necesarias para la realización del proyecto:

Equipamiento para determinar el rendimiento deportivo y la composición corporal:

Sistema de evaluación cardíaca para pruebas de esfuerzo CASE (GE, Healthcare)

Tapiz rodante para pruebas de esfuerzo Trackmaster TMX425

2 Cicloergómetros Ergoselect 100P

Analizador de lactato Ysi 1500

Analizador de gases (VO2 max 29 C SENSORMEDICS. Sanro)

Densitómetro oseo discovery wi. hologic Ref: 9899

Análisis microbiota

Homogenizador de Muestras Bullet Blender Storm 24 (Next Advance, EEUU)

Equipo de extracción de ADN automático (Roche /Magnapure Compact)

Espectrofotómetro Nanodrop 2000 Thermo Scientific.

Equipo PCR a tiempo real Biorad CFX 96™.

Equipo de PCR a tiempo real (Life technologies/Step One Plus)

Incubador de placas Selecta INCUBAT (Selecta S.A., España)

Incubador de anaerobiosis Concept 400 (Baker Russkin, EEUU).

Citómetro de flujo Accuri 6 (Accuri C6, BD, NJ, EEUU)

La secuenciación de las muestras se llevará a cabo en un secuenciador Illumina MiSeq en el Servicio de Genómica del Parque Científico de Madrid con el que los investigadores ya han trabajado anteriormente

Softwares: Dietsource (Novartis) para análisis de dietas.

1. **CRONOGRAMA**

El proyecto tendrá como duración un año y medio.

Tarea 1: Reclutamiento de voluntarias, estudio del estilo de vida, salud mental y física, toma inicial de muestra (heces).

Tiempo estimado necesario: 3 meses (1-3).

Hito: Se obtiene una población que cumple con los criterios de inclusión, se evalúan sus hábitos de vida y salud física y mental.

Tarea 2: Evaluación de la microbiota intestinal en el momento inicial y comienzo de los tratamientos: probiótico y/o.ejercicio físico.

Hito: se determinan las condiciones iniciales de la microbiota en pacientes con cáncer de mama intervenidas.

Tiempo estimado necesario: 5 meses.

Tarea 3: Evaluación del estilo de vida, estado de salud física y mental y la microbiota intestinal de las muestras iniciales y tras los tres meses de tratamientos: probiótico y/o.ejercicio físico.

Hito: se determinan los cambios en el estilo de vida de las pacientes, si hay una mejora o no de la salud mental (estrés, depresión, ansiedad) y si la intervención con el probiótico y el ejercicio físico ha mejorado la microbiota hacia un perfil equilibrado y saludable y si hay refuerzo del sistema inmune (niveles de inmunoglobulina A en heces).

Tiempo estimado necesario: 6 meses.

Tarea 4: Análisis de datos, conclusiones y publicación científica.

Hito: se determina si la administración de un probiótico junto con el ejercicio físico es capaz de mejorar el equilibrio de la microbiota intestinal, el sistema inmune y las condiciones de salud (estilo de vida y mental) de las pacientes intervenidas con cáncer de mama.

Tiempo estimado: 5 meses.

1. **GRUPO DE INVESTIGACIÓN**

 El grupo de investigación se encuentra conformado por la Dra. Margarita Pérez Ruiz, licenciada en Medicina por la Universidad de Zaragoza; Especialista en Medicina en la Educación Física y el Deporte, Master en Fisiología del Ejercicio y Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid. Actualmente pertenece a la Escuela de Doctorado e Investigación y es Catedrática del Departamento de Ciencias Biomedicina y de la Salud de la Universidad Europea de Madrid. Su actividad investigadora se ha centrado fundamentalmente en la fisiología del ejercicio y su la utilidad del como terapia en la patología crónica. Fruto de su labor investigadora ha publicado 80 artículos en revistas internacionales revisadas por pares. El Dr. Fernando Herrero es Licenciado en Medicina y Cirugía y se especializó en Medicina de la Educación Física y el Deporte Madrid. Realizó su Tesis Doctoral sobre los Beneficios del Ejercicio Físico en Supervivientes de Cáncer de Mama en la Universidad Europea de Madrid. La Dra. Mar Larrosa es Lcda en Biología y Doctora por la Universidad de Murcia, se incorporó como investigadora Ramón y Cajal a la Universidad Europea de Madrid en Enero de 2014 y desde entonces realiza estudios sobre la influencia del ejercicio físico en la microbiota intestinal y su relación con parámetros de salud. Es autora de 50 artículos científicos en revistas indexadas. Pedro Antonio Santos-Olmo Palacios es Licenciado en Ciencias de la Actividad Física y Deporte, Máster Universitario en Investigación en Ciencias del Deporte, Profesor Asociado de la Facultad de Educación de Toledo, Doctorando en Investigación sociosanitaria.

Este grupo en otros proyectos ha conseguido una gran difusión de sus resultados obteniendo premios a las mejores ideas, notas de prensa, cambiando algunos paradigmas respecto a enfermedades tradicionalmente tratadas con reposo con la enfermedad de Mc´Ardle. El grupo de la Dra M. Perez en 2003 inauguró el 1º gimnasio para población pediátrica con enfermedades crónicas en el Hospital niño jesus de Madrid.

Link de interés entre muchos con los que cuenta el equipo:

<https://youtu.be/kh50-MdWxEE>

<https://www.youtube.com/watch?v=edrz0U1RerY>

<https://www.google.es/url?url=https://www.youtube.com/watch%3Fv%3D4PaYm3TNhYs&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ved=0ahUKEwj02OGDu4_TAhXHeCYKHXfYCA8QtwIIPzAF&usg=AFQjCNE-QocB3ljits6wvDGxTADvqDuxYg>

<http://www.google.es/url?url=http://www.uniovi.es/comunicacion/noticias/-/asset_publisher/33ICSSzZmx4V/content/un-estudio-sobre-el-ejercicio-fisico-en-ninos-con-tumores-obtiene-el-premio-nacional-de-investigacion-en-medicina-del-deporte%3Fp_p_auth%3De3rz5yYv%26redirect%3D%252F&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ved=0ahUKEwi61bGTvI_TAhXHKiYKHdALCsY4ChAWCEMwBg&usg=AFQjCNHLHUdOF6SqunrT_whOumNT_bGBPQ>

<http://www.google.es/url?url=http://prnoticias.com/television/20140634-universidad-europea-guia-fibrosis-quistica&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ved=0ahUKEwi61bGTvI_TAhXHKiYKHdALCsY4ChAWCFQwCQ&usg=AFQjCNHkoq2P8ZHRX8Lp1jWEcNHBDhlOiw>

Para este proyecto el equipo participo en un reto por km para la investigación el pasado 2 de abril 2017

Link de interés:

<http://europeamedia.es/europea-radio/en-marcha-beneficios-de-la-practica-de-actividad-fisica-en-enfermos-de-cancer-24-iii-17>

<http://paginasdemujeremprendedora.net/mar-larrosa-perez-proyecto-mecca-kilometros-por-la-investigacion/>

‎ **blog** sobre investigación cáncer de mama microbiota intestinal kilómetros
ejercicio.

[Juntos, las ayudamos a superar su marca - Kilómetros para la ...](http://www.google.es/url?url=http://investigacionycancer.blogspot.com/2017/03/1-inicio.html&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ved=0ahUKEwi8qIDPwo_TAhVj54MKHYAyBY0QFggZMAE&usg=AFQjCNFlx11WkYNgBdse2jk7XXSPuAW53g)

**investigacionycancer**.**blogspot**.**com**/2017/03/1-inicio.html

**noticia en tribunaolimpica**:

‎ <http://www.tribunaolimpica.es/articulo/actualidad/cancer-mama-ejercicio-fisico-correr/20170314164512002922.html>

1. **BENEFICIARIOS, DIFUSIÓN y LINEAS FUTURAS**

**Beneficiarios potenciales del resultado del proyecto.**

Con los resultados preliminares de este proyecto, pretendemos analizar la utilidad que tiene el ejercicio y los probioticos en las pacientes supervivientes de cáncer de mama. Creemos que ambos factores se potencian para conseguir a largo plazo disminuir el número de recidivas

Ofreceremos un primer paso para que los oncólogos y médicos de atención primaria puedan ofrecer dos herramientas útiles y sencillas que benefician directamente a la calidad de vida y la salud de la superviviente de cáncer de mama.

En cuanto obtengamos resultados podremos hacer un buen plan de difusión que será el aval científico para así tener credibilidad suficiente en el entorno sanitario y podamos hacer frente de forma inmediata a la atención integral de la superviviente de cáncer para mejorar su calidad de vida.

Tiene aplicación inmediata ya que las dos herramientas de intervención que utiliza este ensayo, no necesitan nuevos niveles de evidencia que supondrían nuevos ensayos clínicos como le sucede a los fármacos

Estas herramientas (ejercicio y nutrición) mejoran a las supervivientes de cáncer de mama pero cualquier tipo de cáncer puede verse mejorado

Se beneficiaran los enfermos de cáncer en general y el servicio de salud ya que creemos que la salud de los supervivientes de cáncer incide directamente en un menor coste sanitario.

**Plan de difusión:**

Todos los servicios de Oncología y también todos los servicios de Atención Primaria deberán ser conocedores de esta nueva aportación científica, por lo que intentaremos realizar sesiones clínicas en los servicios hospitalarios.

Abordaremos como en muchas otras ocasiones la prensa y revistas de divulgación científica para que la sociedad conozca el beneficio.

Creemos necesario participar en charlas divulgativas para las pacientes superviviente que se pueden organizar con ayuda de la Universidad europea de Madrid y con GEICAM (grupo de investigación en cáncer de mama) y la asociación contra el cáncer

Publicación de los resultados piloto del estudio en revistas científicas con índice de impacto para que los médicos y sanitarios reconozcan estas herramientas de utilidad y asi cambién las guias clinicas de tratamiento

Acudiremos aCongresos en Europa e USA**:**

**\*** ACSM (American Collegue of Sports Medicine) Annual Meeting - Congreso Internacional de ciencias del ejercicio de referencia mundial. Se realiza en USA (Ejemplo: ACSM -2017 Denver, Colorado). Todos los abstracts aceptados se publican en la revista Medicine and Science in Sports and Exercise (Factor de impacto 4.459).

**Líneas futuras:**

Beneficio de esta intervención en otros tipos de cáncer

Estudio longitudinal del efecto de la intervencion en las comorbilidades asociadas al cáncer

Estudio longitudinal del efecto de la intervencion en la disminución de las recurrencias o recidivas

1. **PRESUPUESTO.**

Suponiendo que consigamos el probiótico y cápsulas placebo subencionadas por alguna farmacéutica el presupuesto sería:

Extracción de ADN y análisis de microbiota mediante secuenciación masiva (180 muestras):

* Kit de extracción de ADN MoBio Powersoil 2 kits: 1000 €
* Medida ADN mediante Quant-iT™ PicoGreen : 525 €
* Placas 96 pocillos para fluorímetro: 120 €
* Material fungible: puntas, tubos centrífuga, guantes: 300 €.
* Construcción de librerías y secuenciación en plataforma Illumina Miseq: 15.500 €.

Medida de inmunoglobulina A en heces: 1500 €

Electrodos para pruebas de esfuerzo: 1950€

Kits para pruebas de esfuerzo (espirometría) y análisis de fuerza: 2400 €.

**Total: 23.295 €**

Si debemos añadir el probiotico: por ejemplo Ergyphylus plus de laboratorios Nutergia. Para hacer la estimación 20 euros x 45 pacientes en fase I y fase II = 900 euros €

**OPCIONAL:**

Medida de la presencia de las cepas suministradas por PCR en heces (cebadores, mastermix Sybr green, placas de PCR, film protectores y puntas con filtro): 1550 €.

**BIBLIOGRAFÍA**

Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., de Haes, J. C. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst, 85(5), 365-376.

Battaglini, C. L., Mills, R. C., Phillips, B. L., Lee J.T., Story, C. E., Nascimento, M. G., & Hackney, A. C. (2014). Twenty-five years of research on the effects of exercise training in breast cancer survivors: A systematic review of the literature. *World journal of clinical oncology, 5*(2), 177-190. doi:10.5306/wjco.v5.i2.177.

Benton, M., Schlairet, M., & Gibson, D. (2014). Change in quality of life among breast cancer survivors after resistance training: is there an effect of age? *Journal of aging and physical activity, 22*(2), 178-185. doi:10.1123/japa.2012-0227

Bressa C¶; Bailén-Andrino M¶; Pérez-Santiago, J; González-Soltero R; Pérez M; Montalvo-Lominchar MG; Maté-Muñoz, JL; Domínguez R; Moreno-Pérez D; Larrosa M. (2017) Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. Plos One, in press.

Bydoun, M., Marcato, P., Dellaire, G. (2013). Breast Cancer Genomics. In G. Dellaire, Berman, J.N., Arceci, R.J. (Ed.), *Cancer Genomics from bench to personalized medicine* (1ª ed., pp. 213-232). San Diego: Elsevier.

Campbell, K. L., Pusic, A. L., Zucker, D. S., McNeely, M. L., Binkley, J. M., Cheville, A. L., & Harwood, K. J. (2012). A prospective model of care for breast cancer rehabilitation: Function. *Cancer, 118*(8 Suppl), 2300-2311. doi:10.1002/cncr.27464

Caporaso, J Gregory; Kuczynski, Justin; Stombaugh, Jesse; Bittinger, Kyle; Bushman, Frederic D; Costello, Elizabeth K; Fierer, Noah; Pena, Antonio Gonzalez; Goodrich, Julia K; Gordon, Jeffrey I. (2010). QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data Nature methods, 7, 5, 335-336

Cerdá, B., Pérez, M., Pérez-Santiago, J. D., Tornero-Aguilera, J. F., González-Soltero, R., & Larrosa, M. (2016). Gut microbiota modification: another piece in the puzzle of the benefits of physical exercise in health? Frontiers in Physiology, 7.

Cramp, F., & Byron-Daniel, J. (2012). Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *The Cochrane database of systematic reviews, 11*. doi:10.1002/14651858.cd006145

Dulko, D., Pace, C. M., Dittus, K. L., Sprague, B. L., Pollack, L. A., Hawkins, N. A., & Geller, B. M. (2013). Barriers and facilitators to implementing cancer survivorship care plans. Oncol Nurs Forum, 40(6), 575-580. doi:10.1188/13.ONF.575-580

Erdman, S. E., & Poutahidis, T. (2015). Gut bacteria and cancer. Biochim Biophys Acta, 1856(1), 86-90. doi:10.1016/j.bbcan.2015.05.007

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman,D., Bray, F. (2014). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. doi:10.1002/ijc.29210.

Fong, D., Ho, J., Hui, B., Lee, A., Macfarlane, D., Leung, S., Cheng, K. (2012). Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ, 344, e70. doi:10.1136/bmj.e70

Forsythe, L., Alfano, C., George, S., McTiernan, A., Baumgartner, K., Bernstein, L., & Ballard-Barbash, R. (2013). Pain in long-term breast cancer survivors: the role of body mass index, physical activity, and sedentary behavior. Breast cancer research and treatment, 137(2), 617-630. doi:10.1007/s10549-012-2335-7

Fuhrman, B. J., Schairer, C., Gail, M. H., Boyd-Morin, J., Xu, X., Sue, L. Y., et al. (2012). Estrogen metabolism and risk of breast cancer in postmenopausal women. Journal of the National Cancer Institute, 104(4), 326-339. doi:10.1093/jnci/djr531 [doi]

Garnacho-Castaño MV, López-Lastra S, Maté-Muñoz JL (2015).Reliability and validity assessment of a linear position transducer J Sports Sci Med, 14(1):128-36.

Gewefel, H., & Salhia, H. (2014). Breast cancer in adolescent and young adult women. Clinical Breast Cancer, 14, No.6, 390-395.

Gnagnarella, P., Dragà, D., Baggi, F., Simoncini, M. C., Sabbatini, A., Mazzocco, K., Maisonneuve, P. (2016). Promoting weight loss through diet and exercise in overweight or obese breast cancer survivors (InForma): study protocol for a randomized controlled trial. Trials, 17, 363. doi:10.1186/s13063-016-1487-x

Goedert, J. J., Jones, G., Hua, X., Xu, X., Yu, G., Flores, R., Feigelson, H. S. (2015). Investigation of the Association Between the Fecal Microbiota and Breast Cancer in Postmenopausal Women: a Population-Based Case-Control Pilot Study. Jnci-Journal of the National Cancer Institute, 107(8). doi:10.1093/jnci/djv147

Hallal PC, Victora CG. Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ).Med Sci Sports Exerc. 2004 Mar;36(3):556

Herrero, F., San Juan, A., Fleck, S., Balmer, J., Perez, M., Canete, S., et al. (2006). Combined aerobic and resistance training in breast cancer survivors: A randomized, controlled pilot trial. International Journal of Sports Medicine, 27(07), 573-580.

Herrero, F., & Lucía Mulas, A. (2008). Cáncer y Ejercico *Fisiología Clínica del Ejercicio* (pp. 343-354). Madrid.

Ligibell, J. (2012). Lifestyle factors in cancer survivorship. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 30(30), 3697-3704. doi:10.1200/jco.2012.42.0638

Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Ré, R., Badia, X., Baró, E., & (GVEEP), G. d. V. e. E. d. E. P. (2002). [Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales]. Med Clin (Barc), 118(13), 493-499.

Lozupone,C.; Knight,R. UniFrac: a new phylogenetic method for comparing microbial communities. Appl.Environ.Microbiol., 2005, 71, 12, 8228-8235

Minton, O., Berger, A., Barsevick, A., Cramp, F., Goedendorp, M., Mitchell, S.A., Stone, P.C. (2013). Cancer-related fatigue and its impact on functioning. Cancer, 119(Suppl 11), 2124-2130. doi:10.1002/cncr.28058.

Mirandola, D., Miccinesi, G., Muraca, M., Sgambati, E., Monaci, M., & Marini, M. (2014). Evidence for adapted physical activity as an effective intervention for upper limb mobility and quality of life inbreast cancer survivors. Journal of physical activity & health, 11(4), 814-822. doi:10.1123/jpah.2012-0119

Mukaida, N. (2014). Intestinal microbiota: unexpected alliance with tumor therapy. *Immunotherapy, 6*(3), 231-233. doi:10.2217/imt.13.170.

Phillips, S. M., Dodd, K. W., Steeves, J., McClain, J., Alfano, C. M., & McAuley, E. (2015). Physical activity and sedentary behavior in breast cancer survivors: New insight into activity patterns and potential intervention targets. Gynecol Oncol, 138(2), 398-404. doi:10.1016/j.ygyno.2015.05.026

Rao VP, Poutahidis T, Ge Z, Nambiar PR, Boussahmain C, Wang YY, Horwitz BH, Fox JG, Erdman

SE. Innate immune inflammatory response against enteric bacteria Helicobacter hepaticus inducesmammary adenocarcinoma in mice. Cancer Res. 2006; 66:7395–7400

Rogers, L. Q., Courneya, K. S., Anton, P. M., Verhulst, S., Vicari, S. K., Robbs, R. S., & McAuley, E. (2016). Effects of a multicomponent physical activity behavior change intervention on fatigue, anxiety, and depressive symptomatology in breast cancer survivors: randomized trial. Psychooncology. doi:10.1002/pon.4254

Royo, A. (2011). Calidad de vida en pacientes intervenidas de cáncer de mama. Universitat Autónoma de Barcelona, Barcelona.

Saad, R., Rizkallah, M. R., & Aziz, R. K. (2012). Gut Pharmacomicrobiomics: the tip of an iceberg of complex interactions between drugs and gut-associated microbes. *Gut Pathog, 4*(1), 16. doi:10.1186/1757-4749-4-16.

Schmitz, K., Courneya, K., Matthews, C., Demark-Wahnefried, W., Galvão, D., Pinto, B., .Medicine, A. C. o. S. (2010). American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. Med Sci Sports Exerc, 42(7), 1409-1426. doi:10.1249/MSS.0b013e3181e0c112

Simonavice, E., Pei-Yang, L., Ilich, J. Z., Jeong-Su, K., & Panton, L. B. (2011). Body composition, muscular strength, and physical function in breast cancer survivors. International Journal of Body Composition Research 9(2), 57-64.

Travier, N., Fonseca-Nunes, A., Javierre, C., Guillamo, E., Arribas, L., Peiró, I., Agudo, A. (2014). Effect of a diet and physical activity intervention on body weight and nutritional patterns in overweight and obese breast cancer survivors. Med Oncol, 31(1), 783. doi:10.1007/s12032-013-0783-5

Travier, N., Guillamo, E., Oviedo, G. R., Valls, J., Buckland, G., Fonseca-Nunes, A., Javierre, C. (2015). Is Quality of Life Related to Cardiorespiratory Fitness in Overweight and Obese Breast Cancer Survivors? Women Health. doi:10.1080/03630242.2015.102281

van Vliet, M. J., Harmsen, H. J., de Bont, E. S., & Tissing, W. J. (2010). The role of intestinal microbiota in the development and severity of chemotherapy-induced mucositis. PLoS Pathog, 6(5), e1000879. doi:10.1371/journal.ppat.1000879

Viaud, S., Daillère, R., Boneca, I. G., Lepage, P., Langella, P., Chamaillard, M., . . . Zitvogel, L. (2015). Gut microbiome and anticancer immune response: really hot Sh\*t! *Cell Death Differ, 22*(2), 199-214. doi:10.1038/cdd.2014.56.

Vioque, J; Serra Majem, L; Aranceta Bartrina, J. Nutrición y Salud Pública. Métodos, Bases Científicas y Aplicaciones. 2006, Barcelona, Spain: Masson-Elsevier