**Estructura y dinámica del microbioma intestinal y la respuesta a la inmunoterapia de puntos de control en cáncer de riñón**

Peñalba, Florencia 1; Parada, Andrés 1; Elgul, Nabila 1; Pittini, Álvaro 2; Carlos, Meyer 3; Cawen, María Laura 3; Ferrari, Aracely 3; Laureiro, Elena 3; Alonso, Maria Isabel 3; Malvasio, Silvina 3; Staton, Catherine 4; Berois, Nora 2; Osinaga, Eduardo 2; Iraola, Gregorio 1; **Riera, Nadia** 1

1 Laboratorio de Genómica Microbiana, Institut Pasteur de Montevideo

2 Laboratorio de Glicobiología e Inmunología Tumoral, Institut Pasteur de Montevideo

3 Departamento de Oncología, Centro Asistencial del Sindicato Médico del Uruguay

4 Teagasc Food Research Centre, Cork, Irlanda

En Uruguay se diagnostican aproximadamente 375 casos nuevos de cáncer de riñón por año, ubicándose en el noveno lugar en incidencia en hombres y onceavo en mujeres. El fondo nacional de recursos estima que esta enfermedad cobra 210 muertes anualmente. Las terapias dependen de la edad y el estado de salud del paciente así como la severidad de la enfermedad. En los últimos años, el uso de la inmunoterapia por puntos de control aparece como una nueva avenida de tratamiento para el cáncer de riñón. El éxito de esta terapia, sin embargo, es altamente variable y difícil de predecir. El conjunto de microorganismos que habitan nuestro intestino, llamado microbiota intestinal, tiene la capacidad de modular el sistema inmune del hospedero y juega un papel relevante en la respuesta a la inmunoterapia. De hecho, el uso de antibióticos previo al comienzo de esta terapia está asociado a peor respuesta. Hasta ahora, el estudio del rol del microbioma intestinal se ha enfocado mayoritariamente en las bacterias que habitan el intestino y no en otros componentes del microbioma.

Utilizando metagenómica *shotgun* de alta profundidad caracterizamos el microbioma intestinal de dos pacientes con cáncer de riñón. A partir de estos resultados, evidenciamos cómo los elementos genéticos móviles, como plásmidos y bacteriófagos, actúan en forma dinámica en el intestino moldeando las comunidades microbianas presentes. Uno de estos pacientes fue inicialmente tratado con antibióticos previo a comenzar la inmunoterapia mientras que el otro no. Si bien ambos pacientes muestran una respuesta favorable, los genes de resistencia a antibióticos demuestran dinámicas diferentes en ambos.

Las bacterias presentes en el intestino tienen la capacidad de producir metabolitos que interfieren con el hospedero y modular así el sistema inmune. Utilizando metabolómica cuantificamos los ácidos grasos de cadena corta de la materia fecal en dos momentos diferentes. Ambos pacientes muestran mayor cantidad de ácidos grasos de cadena corta totales, y se observa un aumento en el valerato que ha sido reportado relevante para la función renal. Los resultados obtenidos pueden guiar el desarrollo de nuevas herramientas de predicción de respuesta para esta enfermedad.