

EL MICROBIOMA INTESTINAL EN LA RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA: LECCIONES DE UNA COHORTE URUGUAYA

F, Peñalba¹. N, Riera¹. V, Flórez¹. A, Parada¹. N, Elgul¹. A, Pittini². C, Meyer³. ML, Cawen³. A, Ferrari³. E, Laureiro³. MI, Alonso³. S, Malvasio³. N, Berois². E, Osinaga². G, Iraola^{1,4}

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 Uruguaya

4 Wellcome Sanger Institute

Los anticuerpos monoclonales dirigidos a los puntos de control inmunitarios han revolucionado el tratamiento del cáncer avanzado. Las drogas dirigidas al antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) y el eje PD-1/PD L1 han mostrado tener resultados favorables. Nuevos estudios apuntan a que el microbioma intestinal tiene un rol de “doble filo” y puede mediar una respuesta exitosa, o por el contrario, generar efectos inmunes adversos. El microbioma intestinal se encuentra significativamente influenciado por factores ambientales, el estilo de vida y la localización geográfica. La identificación de biomarcadores para predecir la respuesta y toxicidad emerge como blanco para mejorar el resultado clínico. Es fundamental profundizar la comprensión del papel de la microbiota a nivel regional, con el objetivo de aplicar este conocimiento de manera efectiva en el ambiente clínico. En este trabajo, realizamos la caracterización del microbioma intestinal de 25 pacientes oncológicos (cáncer de pulmón, melanoma, orofaringe y riñón), antes y después de comenzar el tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario. Utilizando secuenciación metagenómica y técnicas dependientes de cultivo determinamos la composición microbiana de la cohorte seleccionada. Utilizando una cohorte uruguaya sana como referencia (n=68) comparamos la abundancia relativa de diferentes poblaciones, genes y rutas metabólicas en ambas cohortes. La composición microbiana de la cohorte de los pacientes oncológicos difiere de la cohorte control. Los resultados mostraron una abundancia relativa más alta de *Enterococcus faecium* y *Klebsiella pneumoniae* en el intestino de pacientes oncológicos comparado a los individuos sanos. Un meta-análisis de estudios previos realizados en distintas regiones del mundo fue utilizado para identificar posibles biomarcadores microbianos asociados con la respuesta a la inmunoterapia. No encontramos ninguna característica microbiana única asociada con la respuesta a la inmunoterapia en los datos públicos ya existentes. Utilizando técnicas dependientes de cultivo, hemos establecido el primer biobanco microbiano uruguayo de muestras pertenecientes al microbioma intestinal. Hasta la fecha, hemos llevado a cabo más de 6000 aislamientos microbianos. Estos resultados podrán ser utilizados en el futuro para impulsar el desarrollo de nuevas intervenciones clínicas.