

ACTA

TESIS DE DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS

Título: *"Impacto funcional de la inhibición farmacológica de Tmem176b en diferentes subpoblaciones de células dendríticas"*

De: Msc. Sabina Victoria Montero

19 de julio de 2021

8:30 am

Modalidad virtual plataforma Zoom

INTEGRACIÓN DEL TRIBUNAL:

Presidente: Dr. Hugo Peluffo

Vocales: Dras. Romina Girotti y Cecilia Casaravilla

Director Académico: PhD. Marcelo Hill

Tutora de especialidad: PhD. Mercedes Segovia

Fallo del Tribunal Nota¹ Excelente_____ Escala numérica²: 12_____ -

JUICIO COMPLEMENTARIO ESCRITO (HASTA UN MÁXIMO DE 300 PALABRAS)

La tesis presenta una introducción muy clara que lleva a plantear las hipótesis y preguntas que se proponen resolver. Los objetivos y la metodología están de acuerdo a las preguntas que se persiguen. Se presentan los resultados de forma clara y secuencial, analizando sus implicancias en el contexto de lo que ya se ha reportado en el campo.

La estudiante de doctorado basa su trabajo en los antecedentes del laboratorio que han reportado que la proteína Tmem176b está fuertemente expresada en células dendríticas y que bloquea la respuesta inmune anti-tumoral. En el laboratorio se ha identificado que el compuesto BayK8644 es un inhibidor de Tmem176b, y que promueve el control tumoral en protocolos profilácticos pero no en tumores establecidos.

La estudiante plantea el objetivo de profundizar los mecanismos inmunológicos implicados, con el fin de obtener información que permita mejorar la respuesta

¹ Excelente. Muy satisfactorio. Satisfactorio. Aceptable y No aprobado.

² Utilizar escala de 1 al 12

terapéutica. Dada la relevancia de las DCs en la respuesta anti-tumoral y la fuerte expresión de Tmem176b en esos leucocitos, se planteo estudiar el impacto de la inhibición de Tmem176b en diferentes sub-poblaciones de DCs (cDC1 y cDC2). La estudiante demuestra que la inhibición de Tmem176b con BayK8644 resulta en el bloqueo de una de las funciones más específicas de las cDC1, la presentación cruzada de antígenos. Es destacable que, para evitar este efecto, desarrollan un protocolo de encapsulación de BayK8644 en nanopartículas (NP-BayK8644) que fue capaz de prevenir la inhibición de la presentación cruzada de antígenos mientras mantiene la capacidad de activación del inflammasoma. De esta forma, el tratamiento con NP-BayK8644 de animales que poseen tumores establecidos controló el crecimiento tumoral de una manera dependiente de Tmem176b. Además, el control tumoral se asoció con una mayor infiltración tumoral por células T CD8+ totales y específicas de tumor.

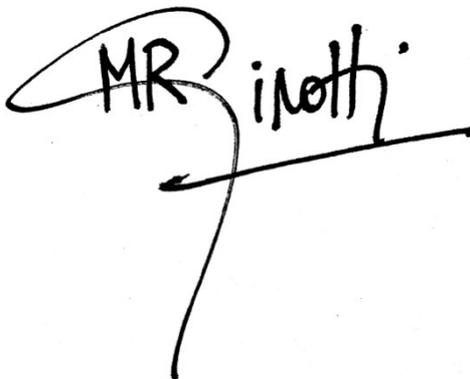
Por otra parte, en esta tesis se caracterizaron también los mecanismos inmunológicos desencadenados por cDC2 luego de la delección génica y el bloqueo farmacológico de Tmem176b, sugiriendo que el eje cDC2/Th17 podría jugar un papel relevante en la terapia anti-PD-1.

Presenta además un manuscrito que seguramente será publicado en una revista de impacto en su área y que ha contribuido a la solicitud de una patente.

En resumen, la estudiante ha caracterizado el impacto de la inhibición de Tmem176b en diferentes subpoblaciones de DCs. Este conocimiento aportó elementos para desarrollar formulaciones que mejoren el efecto anti-tumoral del BayK8644. Además, se han descrito los mecanismos desencadenados al inhibir a Tmem176b que potenciarían respuestas inmunes durante la terapia oncológica basada en el bloqueo de PD-1.

El día 19 de julio, día en que se llevó a cabo la defensa oral, la estudiante de doctorado presentó muy satisfactoriamente el trabajo desarrollado y contestó con solvencia las cuestiones planteadas por el tribunal.

Firma integrantes del tribunal:



Dra Maria Romina Girotti

ACTA

TESIS DE DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS

Título: *"Impacto funcional de la inhibición farmacológica de Tmem176b en diferentes subpoblaciones de células dendríticas"*

De: Msc. Sabina Victoria Montero

19 de julio de 2021

8:30 am

Modalidad virtual plataforma Zoom

INTEGRACIÓN DEL TRIBUNAL:

Presidente: Dr. Hugo Peluffo

Vocales: Dras. Romina Girotti y Cecilia Casaravilla

Director Académico: PhD. Marcelo Hill

Tutora de especialidad: PhD. Mercedes Segovia

Fallo del Tribunal Nota¹ Excelente_____ Escala numérica²: 12_____ -

JUICIO COMPLEMENTARIO ESCRITO (HASTA UN MÁXIMO DE 300 PALABRAS)

La tesis presenta una introducción muy clara que lleva a plantear las hipótesis y preguntas que se proponen resolver. Los objetivos y la metodología están de acuerdo a las preguntas que se persiguen. Se presentan los resultados de forma clara y secuencial, analizando sus implicancias en el contexto de lo que ya se ha reportado en el campo.

La estudiante de doctorado basa su trabajo en los antecedentes del laboratorio que han reportado que la proteína Tmem176b está fuertemente expresada en células dendríticas y que bloquea la respuesta inmune anti-tumoral. En el laboratorio se ha identificado que el compuesto BayK8644 es un inhibidor de Tmem176b, y que promueve el control tumoral en protocolos profilácticos pero no en tumores establecidos.

1 Excelente. Muy satisfactorio. Satisfactorio. Aceptable y No aprobado.

2 Utilizar escala de 1 al 12

La estudiante plantea el objetivo de profundizar los mecanismos inmunológicos implicados, con el fin de obtener información que permita mejorar la respuesta terapéutica. Dada la relevancia de las DCs en la respuesta anti-tumoral y la fuerte expresión de Tmem176b en esos leucocitos, se planteo estudiar el impacto de la inhibición de Tmem176b en diferentes sub-poblaciones de DCs (cDC1 y cDC2). La estudiante demuestra que la inhibición de Tmem176b con BayK8644 resulta en el bloqueo de una de las funciones más específicas de las cDC1, la presentación cruzada de antígenos. Es destacable que, para evitar este efecto, desarrollan un protocolo de encapsulación de BayK8644 en nanopartículas (NP-BayK8644) que fue capaz de prevenir la inhibición de la presentación cruzada de antígenos mientras mantiene la capacidad de activación del inflammasoma. De esta forma, el tratamiento con NP-BayK8644 de animales que poseen tumores establecidos controló el crecimiento tumoral de una manera dependiente de Tmem176b. Además, el control tumoral se asoció con una mayor infiltración tumoral por células T CD8+ totales y específicas de tumor.

Por otra parte, en esta tesis se caracterizaron también los mecanismos inmunológicos desencadenados por cDC2 luego de la delección génica y el bloqueo farmacológico de Tmem176b, sugiriendo que el eje cDC2/Th17 podría jugar un papel relevante en la terapia anti-PD-1.

Presenta además un manuscrito que seguramente será publicado en una revista de impacto en su área y que ha contribuido a la solicitud de una patente.

En resumen, la estudiante ha caracterizado el impacto de la inhibición de Tmem176b en diferentes subpoblaciones de DCs. Este conocimiento aportó elementos para desarrollar formulaciones que mejoren el efecto anti-tumoral del BayK8644. Además, se han descrito los mecanismos desencadenados al inhibir a Tmem176b que potenciarían respuestas inmunes durante la terapia oncológica basada en el bloqueo de PD-1.

El día 19 de julio, día en que se llevó a cabo la defensa oral, la estudiante de doctorado presentó muy satisfactoriamente el trabajo desarrollado y contestó con solvencia las cuestiones planteadas por el tribunal.

Firma integrantes del tribunal:



Hugo Peluffo, PhD



ACTA

TESIS DE DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS

Título: *"Impacto funcional de la inhibición farmacológica de Tmem176b en diferentes subpoblaciones de células dendríticas"*

De: Msc. Sabina Victoria Montero

19 de junio de 2021

8:30 am

Modalidad virtual plataforma Zoom

INTEGRACIÓN DEL TRIBUNAL:

Presidente: Dr. Hugo Peluffo

Vocales: Dras. Romina Girotti y Cecilia Casaravilla

Director Académico: PhD. Marcelo Hill

Tutora de especialidad: PhD. Mercedes Segovia

Fallo del Tribunal Nota¹ Excelente_____ Escala numérica²: 12_____ -

JUICIO COMPLEMENTARIO ESCRITO (HASTA UN MÁXIMO DE 300 PALABRAS)

La tesis presenta una introducción muy clara que lleva a plantear las hipótesis y preguntas que se proponen resolver. Los objetivos y la metodología están de acuerdo a las preguntas que se persiguen. Se presentan los resultados de forma clara y secuencial, analizando sus implicancias en el contexto de lo que ya se ha reportado en el campo.

La estudiante de doctorado basa su trabajo en los antecedentes del laboratorio que han reportado que la proteína Tmem176b está fuertemente expresada en células dendríticas y que bloquea la respuesta inmune anti-tumoral. En el laboratorio se ha

(a) ¹Excelente. Muy satisfactorio. Satisfactorio. Aceptable y No aprobado.

(b) ²Utilizar escala de 1 al 12

identificado que el compuesto BayK8644 es un inhibidor de Tmem176b, y que promueve el control tumoral en protocolos profilácticos pero no en tumores establecidos.

La estudiante plantea el objetivo de profundizar los mecanismos inmunológicos implicados, con el fin de obtener información que permita mejorar la respuesta terapéutica. Dada la relevancia de las DCs en la respuesta anti-tumoral y la fuerte expresión de Tmem176b en esos leucocitos, se planteo estudiar el impacto de la inhibición de Tmem176b en diferentes sub-poblaciones de DCs (cDC1 y cDC2). La estudiante demuestra que la inhibición de Tmem176b con BayK8644 resulta en el bloqueo de una de las funciones más específicas de las cDC1, la presentación cruzada de antígenos. Es destacable que, para evitar este efecto, desarrollan un protocolo de encapsulación de BayK8644 en nanopartículas (NP-BayK8644) que fue capaz de prevenir la inhibición de la presentación cruzada de antígenos mientras mantiene la capacidad de activación del inflamasoma. De esta forma, el tratamiento con NP-BayK8644 de animales que poseen tumores establecidos controló el crecimiento tumoral de una manera dependiente de Tmem176b. Además, el control tumoral se asoció con una mayor infiltración tumoral por células T CD8+ totales y específicas de tumor.

Por otra parte, en esta tesis se caracterizaron también los mecanismos inmunológicos desencadenados por cDC2 luego de la delección génica y el bloqueo farmacológico de Tmem176b, sugiriendo que el eje cDC2/Th17 podría jugar un papel relevante en la terapia anti-PD-1.

Presenta además un manuscrito que seguramente será publicado en una revista de impacto en su área y que ha contribuido a la solicitud de una patente.

En resumen, la estudiante ha caracterizado el impacto de la inhibición de Tmem176b en diferentes subpoblaciones de DCs. Este conocimiento aportó elementos para desarrollar formulaciones que mejoren el efecto anti-tumoral del BayK8644. Además, se han descrito los mecanismos desencadenados al inhibir a Tmem176b que potenciarían respuestas inmunes durante la terapia oncológica basada en el bloqueo de PD-1.

El día 19 de julio, día en que se llevó a cabo la defensa oral, la estudiante de doctorado presentó muy satisfactoriamente el trabajo desarrollado y contestó con solvencia las cuestiones planteadas por el tribunal.

Firma integrantes del tribunal:



Dra. Cecilia Casaravilla
Prof. Adjunta del Laboratorio de Inmunología
Facultad de Ciencias, UdelaR