



# Curriculum Vitae

## Natalia MUÑOZ WOLF

Actualizado: 16/08/2015



Publicado: 20/02/2017

**Sistema Nacional de Investigadores**

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica

Categorización actual: Iniciación

Ingreso al SNI: Candidato (01/06/2011)

## Datos generales

### Información de contacto

E-mail: munozwon@tcd.ie

Teléfono: +353857733257

Dirección: 152-160 Pearse Street, Trinity Biomedical Sciences Institute (Adjuvant Research Group, Room 4.29)- Dublin , Ireland

URL: [http://www.tcd.ie/Biochemistry/research/e\\_lavelle.php](http://www.tcd.ie/Biochemistry/research/e_lavelle.php)

### Institución principal

Trinity College Dublin / Irlanda

### Dirección institucional

Dirección: Facultad de Medicina - UDeLaR / Laboratorio de Investigación en Vacunas Dpto. Desarrollo Biotecnológico Inst. De Higiene/ Av. Alfredo Navarro 3051 piso 1 / 11600 / Montevideo / Montevideo / Uruguay

Teléfono: (+598 ) 2487 1288

Fax: 2487 3073

E-mail/Web: nataliam@higiene.edu.uy / <http://www.higiene.edu.uy/ddbp/>

## Formación

### Formación concluida

#### Formación académica/Titulación

##### Posgrado

2008 - 2013

Doctorado

Doctorado en Química (UDELAR-PEDECIBA)

Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay

Título: "Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPs) como base para nuevas inmunoterapias contra Streptococcus pneumoniae", aprobado Excelente, 12.

Tutor/es: José Alejandro Chabalgoity Rodríguez

Obtención del título: 2013

Becario de: Agencia Nacional de Investigación e Innovación , Uruguay

Palabras clave: Inmunoterapia; Adyuvante; Streptococcus pneumoniae; Inmunidad de Mucosas; PAMPs

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunoterapias

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunidad de Mucosas

##### Grado

2000 - 2006

Grado

Licenciatura en Bioquímica

Facultad de Ciencias - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay

*Título:* Anexina A1: Actividades Antiinflamatorias y su Rol Como Mediador de los Efectos de los Glucocorticoides/ Anexinas Extracelulares en la Interfase Hospedero-Parásito en Hidatidosis. Trabajo especial aprobado 12/12; promedio gral. 8.19/12

*Tutor/es:* Álvaro Juan Díaz

*Obtención del título:* 2006

*Palabras clave:* Inmunidad Innata; Antiinflamación; Echinococcus granulosus

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunidad Innata

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Control de la inflamación

## Formación en marcha

### Formación académica/Titulación

#### Especialización

2013

Especialización/Perfeccionamiento

Postdoctorado - Nanotecnología aplicada al desarrollo de vacunas y adyuvantes.

Trinity Biomedical Sciences Institute - Trinity College Dublin, the University of Dublin, Ireland , Irlanda

*Título:* Modulation of innate and adaptive immunity by particulate adjuvants for improved parenteral and mucosal vaccination.

*Tutor/es:* Ed C. Lavelle

*Palabras clave:* Nanoparticulate adjuvant; Vaccine adjuvants; Cell-mediated immunity; Inflammasome

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Nanotecnología aplicada al desarrollo de adyuvantes y vacunas

## Formación complementaria

#### Postdoctorado

10 / 2013

Modulation of innate and adaptive immunity by particulate adjuvants for improved parenteral and mucosal vaccination.

Trinity College Dublin , Irlanda

*Becario de:* Science Foundation Ireland , Irlanda

*Palabras clave:* Nanoparticulate adjuvant; Vaccine adjuvants; Cell-mediated immunity

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Vacunas y adyuvantes

Ingeniería y Tecnología / Nanotecnología / Nano-materiales / Nanotecnología aplicada al desarrollo de adyuvantes y vacunas

#### Cursos corta duración

11 / 2011 - 11 / 2011

4th HKU-Pasteur Course on Innate Immunity – Universidad de Hong Kong, Institut Pasteur de Hong Kong

Institut Pasteur , Hong Kong

09 / 2011 - 09 / 2011

Curso Básico de Citometría de Flujo, Grupo Rioplatense de Citometría

Asociación Bioquímica Argentina , Argentina

09 / 2010 - 09 / 2010

Citometría de Flujo FACS Canto II

Facultad de Medicina - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay

09 / 2010 - 09 / 2010

Artus Real Time PCR and Qiaplex Technologies

QIAGEN Hamburg GmbH, Facility Management , Alemania

06 / 2009 - 06 / 2009

Current Topics in Laboratory Animal Sciences

Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay

06 / 2009 - 06 / 2009

Curso de Profundización en Inmunología

Facultad de Medicina - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay

2008 - 2008

Curso Básico de Cultivo de Células (PEDECIBA)

Facultad de Ciencias - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay

2007 - 2007

Técnicas de afinidad en la purificación de biomoléculas

Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay

2007 - 2007	Nuevas aproximaciones al estudio de patógenos bacterianos - PEDECIBA Facultad de Ciencias - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay
2006 - 2006	Manejo y Uso de Animales de Laboratorio Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay
05 / 2006 - 06 / 2006	Curso Internacional Innate Immunity Against Pathogens Facultad de Medicina - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay
05 / 2000 - 05 / 2000	Curso Regional Errores Innatos del Metabolismo Asociación Bioquímica Uruguaya , Uruguay

### Otras instancias

2014	Seminarios <i>Nombre del evento:</i> Multicolour Flow Cytometry Seminar <i>Institución organizadora:</i> Trinity College Dublin , Irlanda
2012	Seminarios <i>Nombre del evento:</i> Seminarios Dpto. de Desarrollo Biotecnológico y Producción <i>Institución organizadora:</i> Laboratorio de Investigación en Vacunas , Uruguay
2011	Seminarios <i>Nombre del evento:</i> Seminarios Dpto. de Desarrollo Biotecnológico y Producción <i>Institución organizadora:</i> Laboratorio de Investigación en Vacunas , Uruguay
2010	Seminarios <i>Nombre del evento:</i> Seminarios Dpto. de Desarrollo Biotecnológico y Producción <i>Institución organizadora:</i> Laboratorio de Investigación en Vacunas , Uruguay
2009	Seminarios <i>Nombre del evento:</i> Seminarios Dpto. de Desarrollo Biotecnológico y Producción <i>Institución organizadora:</i> Laboratorio de Investigación en Vacunas , Uruguay
2008	Seminarios <i>Nombre del evento:</i> Seminarios Dpto. de Desarrollo Biotecnológico y Producción <i>Institución organizadora:</i> Laboratorio de Investigación en Vacunas , Uruguay
2006	Seminarios <i>Nombre del evento:</i> Seminarios internos de actualización Cátedra de Inmunología <i>Institución organizadora:</i> Cátedra de Inmunología-Facultad de Química , Uruguay
2013	Congresos <i>Nombre del evento:</i> 15th International Congress of Immunology <i>Institución organizadora:</i> Italia
2009	Congresos <i>Nombre del evento:</i> 9th Latin American Congress of Immunology <i>Institución organizadora:</i> ALAI , Chile <i>Palabras clave:</i> Inmunología
2006	Congresos <i>Nombre del evento:</i> Cuartas Jornadas de Bioquímica y Biología Molecular <i>Institución organizadora:</i> Facultad de Ciencias , Uruguay
2005	Congresos <i>Nombre del evento:</i> X Congreso de la Sociedad Panamericana de Bioquímica y Biología Molecular <i>Institución organizadora:</i> Sociedad Panamericana de Bioquímica y Biología Molecular , Argentina
2005	Congresos <i>Nombre del evento:</i> XI Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias <i>Institución organizadora:</i> Sociedad Uruguaya de Biociencias , Uruguay
2004	Congresos <i>Nombre del evento:</i> Terceras Jornadas de Bioquímica y Biología Molecular <i>Institución organizadora:</i> Facultad de Ciencias , Uruguay

2015	<p>Simposios</p> <p><i>Nombre del evento:</i> TBSI Immunology Research Forum</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Trinity College Dublin - School of Biochemistry and Immunology , Irlanda</p>
2014	<p>Simposios</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Joint Symposium of the Trinity Biomedical Sciences Institute and The Weizmann Institute of Science</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Trinity College Dublin , Irlanda</p> <p><i>Palabras clave:</i> Biochemistry; Immunology</p> <p><i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología</p>
2014	<p>Molecular Simposios</p> <p><i>Nombre del evento:</i> TBSI Immunology Research Forum</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Trinity College Dublin - School of Biochemistry and Immunology , Irlanda</p>
2014	<p>Simposios</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Keystone Symposium: S1, The Modes of Action of Vaccine Adjuvants</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Keystone Symposium , Estados Unidos</p>
2009	<p>Simposios</p> <p><i>Nombre del evento:</i> International Mini-Symposium on Respiratory Infections and Immunity, 17 de noviembre, Institut Pasteur de Lille.</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Institut Pasteur de Lille , Francia</p>
2007	<p>Simposios</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Southern Symposium on Dendritic Cells</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Laboratorio de Investigación en Vacunas, Instituto de Higiene , Uruguay</p>
2015	<p>Talleres</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Chemical Safety Workshop</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Trinity College Dublin , Irlanda</p>
2014	<p>Talleres</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Radiological Protection Workshop</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Trinity College Dublin , Irlanda</p>
2014	<p>Talleres</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Safe Handling of Cryogenics Workshop</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Trinity College Dublin , Irlanda</p>
2013	<p>Talleres</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Biological Safety Workshop</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Trinity College Dublin , Irlanda</p>
2015	<p>Encuentros</p> <p><i>Nombre del evento:</i> TBSI Postdoc Research Day</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Trinity College Dublin - School of Biochemistry and Immunology , Irlanda</p>
2009	<p>Encuentros</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Third Scientific Meeting "Novel Therapeutic and Prophylactic Strategies to Control Mucosal Infections by South American Bacterial Strains"</p> <p><i>Institución organizadora:</i> SAVINMUCOPATH - N° 032296, Unión Europea , España</p>
2008	<p>Encuentros</p> <p><i>Nombre del evento:</i> Second Scientific Meeting "Novel Therapeutic and Prophylactic Strategies to Control Mucosal Infections by South American Bacterial Strains"</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Consorcio SAVINMUCOPATH - N° 032296 (Programa margo 6 Union Europea) , Uruguay</p>
2007	<p>Encuentros</p> <p><i>Nombre del evento:</i> First Scientific Meeting "Novel Therapeutic and Prophylactic Strategies to Control Mucosal Infections by South American Bacterial Strains"</p> <p><i>Institución organizadora:</i> Consorcio SAVINMUCOPATH-N° 032296 (Programa margo 6 Union Europea) , Argentina</p>

2011	Otros <i>Nombre del evento:</i> Pasantía de un mes de duración para realización de trabajos vinculados a los estudios de Doctorado en el Equipo de Inmunidad Antimicrobiana de Mucosas  <i>Institución organizadora:</i> Institut Pasteur de Lille , Francia
2010	Otros <i>Nombre del evento:</i> Pasantía de un mes de duración para realización de trabajos vinculados a los estudios de Doctorado en el Equipo de Inmunidad Antimicrobiana de Mucosas  <i>Institución organizadora:</i> Institut Pasteur de Lille , Francia
2009	Otros <i>Nombre del evento:</i> Pasantía de un mes de duración para realización de trabajos vinculados a los estudios de Doctorado en el Equipo de Inmunidad Antimicrobiana de Mucosas  <i>Institución organizadora:</i> Institut Pasteur de Lille , Francia
2008	Otros <i>Nombre del evento:</i> Pasantía de entrenamiento de dos meses de duración en "Aplicaciones de la citometría de flujo para análisis de inmunidad de mucosas". <i>Institución organizadora:</i> Dpto. de Vacunas y Microbiología Aplicada-Centro de Investigaciones en Enfermedades Infecciosas Helmholtz , Alemania

## Sistema Nacional de Investigadores

### Construcción institucional

#### Idiomas

Francés

Entiende (Regular) / Habla (Regular) / Lee (Regular) / Escribe (Regular)

Inglés

Entiende (Muy Bien) / Habla (Muy Bien) / Lee (Muy Bien) / Escribe (Muy Bien)

#### Áreas de actuación

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Nanotecnología aplicada al desarrollo de adyuvantes y vacunas

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Físico-Química, Ciencia de los Polímeros, Electroquímica / Desarrollo de micro y nanopartículas biocompatibles

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Vacunas

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunidad de Mucosas

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Infecciones respiratorias de etiología bacteriana

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

#### Actuación Profesional

## Sistema Nacional de Investigadores

#### Cargos desempeñados actualmente

Desde: 10/2013

Postdoctoral Fellow , (60 horas semanales / Dedicación total) , Trinity College Dublin , Irlanda

#### Universidad de la República , Facultad de Química - UDeLaR , Uruguay

#### Vínculos con la institución

01/2007 - 06/2007, *Vínculo:* Ayudante de Investigación, Docente Grado 1 Interino, (30 horas semanales)

10/2006 - 12/2006, *Vínculo:* Ayudante de Investigación, Docente Grado 1 Interino, (40 horas semanales)

#### Actividades

10/2006 - 6/2007

Líneas de Investigación , Instituto de Higiene , Cátedra de Inmunología

Dicotomía Resolución versus Cronicidad Inflamatoria en la Interfase Hospedero Parásito en Hidatidosis , Integrante del Equipo

07/2006 - 06/2007

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Cátedra de Inmunología

Proteínas S100 y Anexinas Extracelulares en la Dicotomía Resolución versus Cronicidad Inflamatoria en la Hidatidosis , Integrante del Equipo

**Universidad de la República , Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay**

[Vínculos con la institución](#)

06/2002 - 06/2003, *Vínculo:* Ayudante Honorario, Docente Grado 1 Honorario, (10 horas semanales)

**Actividades**

06/2002 - 12/2003

Docencia , Grado

Práctico Bioquímica II-Enzimología , Asistente , Licenciatura en Bioquímica

06/2002 - 12/2003

Docencia , Grado

Asistencia en preparación del material para el laboratorio práctico, asistencia en las tareas docentes durante el curso. , Asistente , Licenciatura en Bioquímica

**Organizaciones Sin Fines de Lucro , Asociación Civil 'Ciencia Viva' , Uruguay**

[Vínculos con la institución](#)

07/2001 - 12/2001, *Vínculo:* Orientador de la Muestra, (25 horas semanales)

**Actividades**

07/2001 - 12/2001

Docencia , Secundario

Orientador en muestra interactiva para la difusión de la ciencia , Asistente

**Agencia Nacional de Investigación e Innovación , Agencia Nacional de Investigación e Innovación , Uruguay**

[Vínculos con la institución](#)

09/2009 - 09/2011, *Vínculo:* Beca de Maestría, (40 horas semanales)

*03/2011 - 12/2012, Vínculo: Beca de Doctorado, (30 horas semanales)*

**Actividades**

11/2010 - 11/2012

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Medicina , Laboratorio de Investigación en Vacunas - Dpto. Desarrollo Biotecnológico

Mecanismos inmunoprotectores contra neumonía neumocócica mediados por neumolisna.

09/2009 - 09/2011

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Medicina - UDELAR , Laboratorio de Investigación en Vacunas - Dpto. Desarrollo Biotecnológico

Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPs) como base para nuevas inmunoterapias contra Streptococcus pneumoniae , Coordinador o Responsable

**Otros , Otros , Uruguay**

[Vínculos con la institución](#)

04/2010 - 11/2012, *Vínculo:* Asesoramiento Científico-Técnico, BIKO LTDA, (10 horas semanales)

**Actividades**

09/2012 - 10/2012

Servicio Técnico Especializado , Laboratorio de diagnóstico clínico Hygea-Natalink

Asesoramiento en la validación e interpretación de resultados para la cuantificación de carga viral en pacientes HIV positivos.

05/2011 - 09/2012

Servicio Técnico Especializado , Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable

Asesoramiento en el diseño de ensayos para genotipado por HRM y análisis de la expresión génica por PCR en tiempo real.

08/2010 - 08/2010

Servicio Técnico Especializado , Laboratorios Castro Gherardi

Instalación y entrenamiento del personal en el empleo de la plataforma de PCR en tiempo real Rotor Gene-Q

08/2010 - 08/2010

Servicio Técnico Especializado , Banco de Previsión Social

Instalación y entrenamiento del personal en el empleo del analizador SM-01 para diagnóstico de Fibrosis Quística

09/2012 - 09/2012

Capacitación/Entrenamientos dictados , Instituto de Higiene

Presentación: Aplicaciones de la PCR en Tiempo Real, HRM y Pirosecuenciación: estudio de la expresión génica, mutaciones asociadas a cáncer y resistencias a antibióticos y antivirales

07/2011 - 07/2011

Capacitación/Entrenamientos dictados , Estación experimental INIA Treinta y Tres

Entrenamiento básico PCR tiempo real-PIKO real time instrument

07/2011 - 07/2011

Capacitación/Entrenamientos dictados , Laboratorio tecnológico del Uruguay

Nueva línea de kits para testeo de alimentos por qPCR

05/2011 - 05/2011

Capacitación/Entrenamientos dictados , UDELAR-Regional Norte, Salto , Virología

Curso básico qPCR plataforma RG-Q

05/2011 - 05/2011

Capacitación/Entrenamientos dictados , Estación experimental INIA Las Brujas

Automatización de procesos en el laboratorio de biología molecular

03/2011 - 03/2011

Capacitación/Entrenamientos dictados , Servicio Nacional de Calidad y Sanidad Vegetal y de Semillas-Paraguay

Detección de organismos genéticamente modificados por qPCR

10/2010 - 10/2010

Capacitación/Entrenamientos dictados , Hospital Militar

Aplicaciones de la PCR en tiempo real para la detección de patógenos bacterianos

10/2010 - 10/2010

Capacitación/Entrenamientos dictados , Hospital Militar , Banco de Tumores

Entrenamiento teórico-práctico: PCR en tiempo real y HRM

09/2010 - 09/2010

Capacitación/Entrenamientos dictados , Ministerio de Salud Pública-Asunción del Paraguay , Laboratorio de Virología y Bacteriología

Capacitación en Diagnóstico Humano mediante el empleo de PCR en tiempo real.

09/2010 - 09/2010

Otra actividad técnico-científica relevante , Qiagen Headquarters Hamburg-Germany , Molecular Diagnostics Application Laboratory Europe

Entrenamiento en diagnóstico por PCR en tiempo real, plataforma Artus y QIAplex

## **Universidad de la República , Facultad de Medicina - UDeLaR , Uruguay**

### **Vínculos con la institución**

03/2007 - 09/2009, *Vínculo:* Becario - Ayudante de Investigación, Docente Grado 2 Interino, (30 horas semanales)

09/2009 - 12/2013, *Vínculo:* Ayudante de Investigación Honorario, No docente (5 horas semanales)

*03/2012 - 10/2013, Vínculo: Asistente de Investigación, Docente Grado 2 Interino, (22 horas semanales)*

### **Actividades**

11/2009 - 12/2013

Líneas de Investigación , Facultad de Medicina - UDELAR , Laboratorio de Investigación en Vacunas - Dpto. Desarrollo Biotecnológico

Inmunidad de mucosas y patogénesis bacteriana , Integrante del Equipo

03/2007 - 12/2013

Líneas de Investigación , Facultad de Medicina - UDELAR , Laboratorio de Investigación en Vacunas - Dpto. Desarrollo Biotecnológico

Interacción hospedero-patógeno en las infecciones respiratorias. , Integrante del Equipo

03/2007 - 12/2013

Líneas de Investigación , Facultad de Medicina - UDELAR , Laboratorio de Investigación en Vacunas - Dpto. Desarrollo Biotecnológico

Desarrollo de terapias alternativas para el tratamiento y profilaxis de las infecciones bacterianas del tracto respiratorio , Coordinador o Responsable

02/2012 - 10/2013

Docencia , Grado

Fisiología Hematológica e Inmunología Básica y Aplicada , Asistente

09/2012 - 10/2012

Docencia , Doctorado

CABBIO-PEDECIBA Biotecnologías de Células-Madre: Desarrollo y Aplicaciones en Medicina Veterinaria. , Asistente , PEDECIBA - Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas

09/2011 - 10/2012

Pasantías , Center for Infection and Immunity of Lille , Institut Pasteur de Lille

Análisis de la respuesta inmune en un modelo de infección respiratoria

11/2010 - 12/2010

Pasantías , Institut Pasteur de Lille , Center for Infection and Immunity of Lille

Estudios de la capacidad adyuvante de un agonista de TLR5 en vacunación contra neumococo

11/2009 - 12/2009

Pasantías , Institut Pasteur de Lille , Center for Infection and Immunity of Lille

Estudio de los mecanismos de protección frente a la infección aguda con Streptococcus pneumoniae

10/2008 - 12/2008

Pasantías , Helmholtz Centre for Infection Research , Laboratorio de Vacunas

Pasantía de entrenamiento en citometría de flujo multiparamétrica y sus aplicaciones en inmunología

09/2012 - 12/2013

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Medicina - UDELAR , Laboratorio de Investigación en Vacunas - Dpto. Desarrollo Biotecnológico

Inmunoterapia sublingual para el tratamiento de afecciones respiratorias. , Coordinador o Responsable

06/2010 - 12/2013

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Medicina - UDELAR , Laboratorio de Investigación en Vacunas - Dpto. Desarrollo Biotecnológico

Papel de las células Th17 y de la IL-17A en la respuesta inmune contra la infección por S. pneumoniae. , Integrante del Equipo

06/2010 - 06/2012

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Medicina - UDELAR , Laboratorio de Investigación en Vacunas - Dpto. Desarrollo Biotecnológico

Desarrollo de una nueva plataforma para el diseño de vacunas contra neumococo usando nanopartículas biocompatibles como vehículo , Integrante del Equipo

01/2009 - 12/2011

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Medicina - UDELAR , Laboratorio de Investigación en Vacunas - Dpto. Desarrollo Biotecnológico

Mecanismos innatos de protección contra la infección neumocócica. Nuevas herramientas para el desarrollo de inmunidad protectora. , Integrante del Equipo

09/2006 - 09/2009

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Facultad de Medicina , Laboratorio de Investigación en Vacunas - Dpto. Desarrollo Biotecnológico

Novel Therapeutic and Prophylactic Strategies to Control Mucosal Infections by South American Bacterial Strains , Integrante del Equipo

## Trinity College Dublin , Irlanda

### Vínculos con la institución

*10/2013 - Actual, Vínculo: [Postdoctoral Fellow, \(60 horas semanales / Dedicación total\)](#)*

### Actividades



10/2013 - Actual

Líneas de Investigación , Trinity Biomedical Sciences Institute , School of Biochemistry and Immunology  
Modulation of innate and adaptive immunity by particulate adjuvants for improved parenteral and mucosal vaccination. , Integrante del Equipo

11/2013 - 11/2013

Docencia , Grado

JS Tutorials, Immunology & Disease: Mucosal Immunity, Asthma and Allergy , Invitado , Junior Sophister Immunology Course

11/2013 - 11/2013

Docencia , Maestría

MS Immunology talks: New adjuvants for mucosal subunit vaccines against *Streptococcus pneumoniae* , Invitado , Master in Immunology, Trinity College Dublin

07/2014 - 12/2014

Pasantías , Royal College of Surgeons , Pharmacy

Synthesis of poly(lactic-co-glycolic acid) and polylactide nanoparticles for adjuvant formulation.

06/2014 - Actual

Capacitación/Entrenamientos dictados , Trinity Biomedical Sciences Institute , Adjuvant Research Group

01/2014 - Actual

Capacitación/Entrenamientos dictados , Trinity Biomedical Sciences Institute , Adjuvant Research Group

Capacitación de estudiantes de posgrado en empleo de citometría de flujo multiparamétrica en el análisis de la respuesta inmune

06/2014 - Actual

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Trinity Biomedical Sciences Institute , School of Biochemistry and Immunology

The vaccine adjuvant chitosan promotes type I interferons and dendritic cell maturation via a cGAS-STING dependent mechanism , Integrante del Equipo

03/2014 - Actual

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Adjuvant Research Group - Trinity Biomedical Sciences Institute , School of Biochemistry and Immunology

Mal is required for interferon gamma signalling and effective macrophage responses to *Mycobacterium tuberculosis*. , Integrante del Equipo

10/2013 - Actual

Proyectos de Investigación y Desarrollo , Trinity Biomedical Sciences Institute- Trinity College Dublin , Adjuvant Research Group

Modulation of innate and adaptive immunity by particulate adjuvants for improved parenteral and mucosal vaccination , Integrante del Equipo

## Líneas de investigación

*Título:* Desarrollo de terapias alternativas para el tratamiento y profilaxis de las infecciones bacterianas del tracto respiratorio

*Tipo de participación:* Coordinador o Responsable

*Objetivo:* En las últimas décadas el éxito de las terapias de antibióticos para el control de las enfermedades bacterianas se ha visto afectado por el incremento en la aparición de microorganismos resistentes. Esto se ha combinado con un enlentecimiento en el descubrimiento de nuevos antibióticos. Esta situación nos coloca en un punto crítico en el que es necesario desarrollar terapias alternativas para el tratamiento de las infecciones bacterianas. La modulación de la inmunidad innata a través de la activación de sus receptores es un concepto emergente para el desarrollo de nuevas terapias contra las infecciones. Los elementos innatos pueden ser rápidamente estimulados, involucran un amplio espectro de mecanismos efectores lo que dificultaría el desarrollo de resistencia y estimulan naturalmente el desarrollo de respuestas adaptativas, lo que convierte a la inmunidad innata en un blanco ideal para el desarrollo de nuevas terapias antimicrobianas. Uno de los objetivos principales de esta línea de investigación ha sido investigar el empleo de moléculas capaces de estimular respuestas de forma selectiva y local capaces de interferir con un proceso de infección en curso. Empleando el modelo de infección aguda en ratones por *Streptococcus pneumoniae* hemos estudiado el potencial de los agonistas de Receptores de Tipo Toll (TLRs) como agentes terapéuticos. Hemos trabajado bajo la hipótesis que establece que la estimulación local de la inmunidad innata a través del empleo de Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPs) no relacionados con *S. pneumoniae*, es suficiente para impedir el progreso de la infección respiratoria aguda causada por neumococo. Asimismo, en el marco de esta línea de investigación se realiza la comparación en términos de eficacia y toxicidad, de diferentes rutas de administración. Otro de los objetivos de esta línea consiste en el desarrollo de nuevas estrategias de profilaxis de las infecciones respiratorias. Este objetivo comprende la evaluación de diferentes moléculas de conferir protección contra la infección por *S. pneumoniae*, diseño de nuevas vacunas de administración intranasal o sublingual y capacidad adyuvante de nuevas moléculas para la formulación de dichas vacunas. Participo en esta línea de investigación como co-responsable y coordinadora junto al Dr. Chabalgoity.

*Equipos:* Juan Martín Marqués(Integrante); Analía Rial(Integrante); Jean-Claude Sirard(Integrante); Alejandro Chabalgoity(Integrante); José María Saavedra(Integrante)

*Palabras clave:* Mucosas; Inmunoterapia; vacunas

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunoterapias  
Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Vacunas

*Título:* Dicotomía Resolución versus Cronicidad Inflamatoria en la Interfase Hospedero Parásito en Hidatidosis

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* Esta línea de investigación estaba dirigida a descifrar las bases moleculares de la interacción hospedero-parásito en un modelo de infección helmíntica. El objetivo principal consistió en caracterizar la capacidad del parásito (*Echinococcus granulosus*) de modular la inflamación durante la etapa de quiste a través de la adsorción selectiva de proteínas del hospedero en la capa laminar en diferentes hospederos.

*Equipos:* Álvaro Díaz(Integrante); Cecilia Casaravilla(Integrante)

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inflamación & Helmintos

*Título:* Inmunidad de mucosas y patogénesis bacteriana

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* Esta línea de investigación se llevó adelante en colaboración con el equipo del Center for Infection and Immunity of Lille - Lung Infection and Innate Immunity del Institut Pasteur de Lille. El objetivo principal es profundizar en los mecanismos de patogénesis de *Yersinia pseudotuberculosis* así como en los mecanismos inmunes a nivel de la mucosa intestinal activados frente a la infección. El trabajo del grupo del Laboratorio de Investigación en Vacunas de la Facultad de Medicina-UDELAR, se ha concentrado principalmente en el estudio de los efectos de la activación de las vías de señalización mediadas por el receptor de tipo Toll 5 (TLR5) y el rol de la interleuquina 17 (IL17) durante la infección por esta enterobacteria. Para ello hemos establecido un modelo de infección gastrointestinal en ratones salvajes y deficiente en IL17A. La contraparte francesa se ha centrado en el estudio de los mecanismos de patogénesis de la bacteria empleando también el modelo experimental murino.

*Equipos:* José Alejandro Chabalgoity(Integrante); Laurye Van Maele(Integrante); Jean-Claude Sirard(Integrante); Christophe Carnoy(Integrante)

*Palabras clave:* Inmunidad de Mucosas; Patogénesis

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Patogénesis Bacteriana

*Título:* Interacción hospedero-patógeno en las infecciones respiratorias.

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* Las infecciones del tracto respiratorio (RTIs) provocan más de 4 millones de muertes anuales a nivel mundial y representan un problema mayor para la salud pública, particularmente en países en vía de desarrollo. Las infecciones del tracto respiratorio bajo representan la tercera causa de muerte a nivel mundial. Profundizar en el estudio de los mecanismos de interacción hospedero-patógeno es fundamental para permitir el desarrollo de nuevas estrategias de profilaxis y tratamiento. El objetivo principal de esta línea de investigación es profundizar en la comprensión de las bases celulares y moleculares de una respuesta inmune efectiva frente a infecciones bacterianas. Si bien los agentes virales son los que presentan mayor incidencia, las infecciones bacterianas son las que generalmente se asocian a enfermedades de mayor severidad. Al presente nuestro grupo está centrado en el estudio de la respuesta inmune contra *Streptococcus pneumoniae*, un importante patógeno respiratorio, responsable de una alta tasa de mortalidad tanto a nivel nacional como mundial. Esta bacteria provoca más muertes por infecciones invasivas que cualquier otra, y es la quinta causa de muerte más importante en todo el mundo. Es uno de los principales agentes etiológicos causantes de otitis media en niños, así como también de meningitis en niños y adultos mayores. En los países desarrollados, es también una causa muy importante de infecciones respiratorias fatales en niños menores de 5 años de edad, causando un estimado de 1 millón de muertes anuales. Para llevar a cabo los objetivos asociados a esta línea de investigación, hemos establecido dos modelos de infección murina, de colonización nasofaríngea y de infección aguda. Además nuestro equipo de investigación cuenta con especialistas en las áreas de la genómica funcional, citometría de flujo, proteómica y bacteriología. Esto nos permite abordar el estudio de las interacciones hospedero-patógeno desde diferentes puntos, lo que ha favorecido de forma importante el avance de las investigaciones. En el marco de esta línea de investigación hemos establecido fuertes colaboraciones con grupos internacionales, particularmente con el equipo Lung Infection and Innate Immunity del Centro de Infección e Inmunidad del Institut Pasteur de Lille-Francia.

*Equipos:* José Alejandro Chabalgoity(Integrante); Juan Martín Marqués(Integrante); Analía Rial(Integrante); José María Saavedra(Integrante); Paula Céspedes(Integrante)

*Palabras clave:* Inmunología; Mucosas; infección

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunidad de Mucosas

*Título:* Modulation of innate and adaptive immunity by particulate adjuvants for improved parenteral and mucosal vaccination.

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* Vaccination has been one of the most successful medical interventions of the past 200 years. Live attenuated and inactivated viral and bacterial vaccines led to eradication or near eradication of important human diseases including smallpox, polio and measles, and new attenuated vaccines are still being developed against TB, HIV and malaria. However, concerns over their immunogenicity, safety and potential for repeated use have led to development of subunit vaccines based on well-defined components. Despite their attractive safety profile and highly characterised nature, subunit protein-based vaccines are generally poor inducers of cell-mediated immunity (CMI) which is required to confer protection against important human diseases such as AIDS, tuberculosis, malaria or pneumonia. As vaccine development orientates toward less immunogenic "minimalist" compositions, formulations that boost antigen effectiveness are increasingly needed. Adjuvants are essential components of subunit vaccines needed to boost their immunogenicity. By triggering an innate immune response, adjuvants influence the quality, magnitude and type of vaccine-induced adaptive immunity and immunological memory. Most of the vaccines that are currently approved for human use exploit the adjuvant properties of aluminum salts which have the ability to induce potent humoral responses but fail to induce differentiation of T helper (Th) cells into Th1 and Th17 phenotypes. Therefore, new improved adjuvants that can elicit strong CMI are urgently needed. Development of subunit vaccines able to drive CMI or any specific type of

response requires that we understand the principles that dictate adjuvant-driven innate and adaptive immunity. Hence, research in this area is crucial for development of new vaccines. The use of nanoparticles in vaccinology has been increasing exponentially in the past decade. Various studies have shown that the use of nanoparticles in vaccine formulations allows not only targeted delivery and slow release but also improved antigen stability and immunogenicity, inducing potent humoral responses and CMI. However, the mechanisms underlying adjuvanticity of nanoparticles remain largely unknown. The studies covered by this project are designed to investigate how nanoparticle -based adjuvants modulate innate and adaptive immune responses, being the overall aim of this project to screen for new adjuvants able to selectively elicit CMI and humoral responses to contribute to rational development of new vaccines. Because the immune response elicited after vaccination will be shaped by the specific combination of antigen and adjuvants and also the route of delivery, different routes of administration will be also investigated. This project has been designed to do a comprehensive and unprecedented study covering all relevant aspects for rational adjuvant and vaccine design. Five key topics will be addressed: 1. How physicochemical characteristics of adjuvants influence the outcome of the immune response. 2. What are the mechanisms underlying the immune responses elicited by each adjuvant formulation 3. What are the immune signalling pathways linked to development of specific immune phenotypes elicited by different formulations 4. How route of immunisation (e.g. parenteral vs mucosal) influences the type, anatomical location and duration of immune response 5. Address possible links between the use of specific adjuvant formulations and development of autoimmunity

*Equipos:* Dr Aras Kadioglu(Integrante); Jose Alejandro Chabлагоy(Integrante); Prof Stephen Gordon(Integrante); Prof. Peter Andersen(Integrante); Dr Jean Claude Sirard(Integrante)

*Palabras clave:* nanotechnology; Vaccine adjuvants; Cell-mediated immunity

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Nanotecnología aplicada al desarrollo de adyuvantes y vacunas

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Vacunas y adyuvantes

## Sistema Nacional de Investigadores

### Proyectos

2014 - Actual

*Título:* Mal is required for interferon gamma signalling and effective macrophage responses to Mycobacterium tuberculosis., *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Mal, also known as TIRAP, functions as an adaptor protein in TLR2 and TLR 4 signalling. Polymorphisms in the TLR signalling adaptor Mal are associated with tuberculosis (TB) susceptibility. It is unclear what aspects of the TB host response are Mal dependent. Here we report that Mal is necessary for cytokine release in macrophages after infection with Mycobacterium tuberculosis (Mtb) in a TLR2- and 4- dependent manner. Unlike TLR 2 and 4, however, Mal has an additional role in interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) signalling similar to that previously reported for MyD88. Mal binds directly to the IFN- $\gamma$  receptor (IFN $\gamma$ R) and is required for IP-10 production in response to IFN- $\gamma$ . IFN- $\gamma$  signalling via Mal is also required for phagosome maturation and killing of intracellular Mtb. The common S180L polymorphism in Mal reduces the affinity of Mal for the IFN $\gamma$ R and compromises macrophage IFN- $\gamma$ , but not TLR2/4, signalling. Macrophage phagosome maturation and killing of intracellular Mtb are impaired in macrophages with the S180L mutation. Mice which are homozygous for the S180L mutation have more severe disease when infected with Mycobacterium tuberculosis.

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:*

*Equipo:* Dr Ed C Lavelle(Responsable); Cliona Ni Cheallaigh(Responsable); Joseph Keane(Responsable); Luke O'Neill(Integrante); Stephen V. Gordon(Integrante)

*Palabras clave:* Mycobacterium tuberculosis; MAL/TIRAP; Interferon gamma; TLR

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Mycobacterium tuberculosis

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Infecciones respiratorias - tuberculosis

2013 - Actual

*Título:* Modulation of innate and adaptive immunity by particulate adjuvants for improved parenteral and mucosal vaccination, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Project background and outline Vaccine research is undergoing a dramatic expansion due to the need for new vaccines to combat existing, emerging, and drug resistant infections. While significant recent progress has been made in the identification of novel antigens from a number of pathogens, there is an urgent need for new, effective adjuvants to induce protective immune responses; particularly for diseases where cell-mediated immunity is essential, such as tuberculosis (TB), HIV infection and pneumococcal infection. However, firstly it is essential that we understand the relationship between the nature of vaccine adjuvants and the immune responses induced. In this Science Foundation Ireland funded programme, we will determine the role of key regulatory cytokines (particularly IL-1 family cytokines) in mediating innate and adaptive immune responses to the particulate adjuvants, poly (lactide-co-glycolide) (PLG) micro and nanoparticles and chitosan. Based on these particulates, we will exploit exciting preliminary data using immunostimulatory and targeting molecules to develop novel vaccine adjuvants. These will be used with TB, HIV and pneumococcal antigens to assess their potential to promote cellular immunity following injection and mucosal vaccination.

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 3(Doctorado)

*Equipo:* Dr Ed C Lavelle(Responsable); Dulce Bento(Integrante); Hannah Moran(Integrante); Sean McCluskey (Integrante); Katie OGrady(Integrante)

*Financiadores:* Science Foundation Ireland / Apoyo financiero

*Palabras clave:* Particulate adjuvants; PLGA; Chitosan; Streptococcus pneumoniae

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Adjuvants and Vaccines

2014 - Actual

*Título:* The vaccine adjuvant chitosan promotes type I interferons and dendritic cell maturation via a cGAS-STING dependent mechanism, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* At present, the most widely used adjuvants are aluminum based. Although these induce strong humoral responses they often fail to generate cell-mediated immunity necessary to confer protection against several important pathogens such as Mycobacterium tuberculosis, Streptococcus pneumoniae or HIV. New adjuvants capable of promoting such immune responses and with a suitable safety profile are needed for development of new human vaccines. Chitosan has emerged as a promising candidate adjuvant for the induction of potent cellular immune responses. The ability to activate antigen presenting cells (APCs), in particular dendritic cells (DCs) is a key attribute of effective adjuvants. The activation of DCs is characterised by upregulation of surface costimulatory molecules as well as an enhanced capacity to secrete cytokines. The objective of this research is to study the ability of chitosan to promote DC activation and address the mechanism by which this occurred. Finally the importance of DC activation in the ability of chitosan to promote adaptive immunity to the candidate TB subunit vaccine antigen Hydrib-1 (H1) will be assessed.

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 1(Doctorado)

*Equipo:* Dr Ed C Lavelle(Responsable); Elizabeth Carrol(Integrante); Lei Jin(Integrante); Andres Mori(Integrante); Andrew Bowie(Integrante); Paul Hertzog(Integrante); Colm Cunningham(Integrante); Katherine A. Fitzgerald(Integrante)

*Financiadores:* Science Foundation Ireland / Apoyo financiero

Trinity College Dublin / Apoyo financiero

*Palabras clave:* Chitosan; STING; cGAS; Vaccine adjuvants; Dendritic cell; Type I interferon

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Vacunas y adyuvantes

2006 - 2007

*Título:* Proteínas S100 y Anexinas Extracelulares en la Dicotomía Resolución versus Cronicidad Inflamatoria en la Hidatidosis, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo,

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 1(Pregrado), 1(Doctorado)

*Equipo:* Álvaro Díaz(Responsable); Cecilia Casaravilla(Integrante)

*Financiadores:* DINACYT/DICYT/CONICYT / Apoyo financiero

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inflamación & Helmintos

2006 - 2009

*Título:* Novel Therapeutic and Prophylactic Strategies to Control Mucosal Infections by South American Bacterial Strains, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Proposal acronym: SavinMucoPath Research topic addressed: Novel approaches to control mucosal bacterial pathogens: Stimulation of mucosal innate and adaptive immunity and inhibition of strain-specific virulence factors Project Abstract: Enteric and respiratory diseases remain a major cause of mortality during neonate life and childhood within developing countries. This proposal will focus on bacteria that enter through or colonize enteric and respiratory mucosa and that are of main importance for public health in Latin America, i.e. Streptococcus pneumoniae, Salmonella enterica serovar Enteritidis, and Bordetella pertussis. The selected bacterial pathogens are associated with important rates of morbidity and mortality in South America, especially in young children and low socio-economic status individuals. Moreover, the strains and serotypes that cause infections are unique to the developing countries in this area and consequently, basic research and development of therapies and vaccines tailored to these local strains have been deserted by the European and North American scientific community. The objectives of our concerted efforts are to gain in our understanding of the host-pathogen interaction in order to define novel strategies of interventions. For this purpose, we will study on the one hand, virulence mechanisms of bacterial pathogens and on the other hand, the early innate immune response of the host. This will allow to identify molecules from these bacteria that (1) can be targeted by novel antibiotics (strain-specific virulence factors) and (2) activate specifically protective mucosal innate immunity (conserved pathogen-associated molecular patterns) in order to block the infections at the port of entry of bacteria.

*Tipo:* Desarrollo

*Alumnos:*

*Equipo:* José Alejandro Chabalgoity(Responsable); Juan Martín Marqués(Integrante); Analía Rial(Integrante); Jean-Claude Sirard(Responsable); Martín Rumbo(Responsable); Wolf-Dietrich Hardt(Responsable); Daniela Hozbor(Responsable); Arnaud Didierlaurent (Integrante); Tracy Hussell(Responsable); Jonh Goulding(Integrante); Dominik Meier(Integrante); Alexis Kalergis(Responsable); Susan Bueno(Integrante); Augusto Pich-Otero(Responsable); Patricia López-Bizcayart(Responsable)

*Financiadores:* Institución del exterior / Unión Europea / Apoyo financiero

*Palabras clave:* Inmunidad de Mucosas; infección

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunidad de Mucosas

2009 - 2011

*Título:* Mecanismos innatos de protección contra la infección neumocócica. Nuevas herramientas para el desarrollo de inmunidad protectora. , *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* En el contexto de un proyecto financiado por la Unión Europea (programa STREP INCO en el sexto programa marco), los laboratorios de Francia y Uruguay han comenzado desde principios de 2007, una fuerte colaboración dirigida a contribuir a mejorar la comprensión de los mecanismos inmunes operantes durante la infección con *S. pneumoniae*. Como fruto de esa colaboración se generaron resultados interesantes que aportan información relevante sobre la respuesta temprana de las mucosas frente a la infección por neumococo, y por otro lado sugieren que el desarrollo de inmunidad protectora frente al mismo puede ser inducido por diferentes vías de señalización y activación de mecanismos efectores, abriendo la puerta para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. El presente proyecto ECOS-SUD de cooperación internacional Uruguay-Francia ha sido un factor central para avanzar en la investigación y para afianzar los vínculos entre ambos laboratorios. El proyecto permitió intercambio de investigadores de los dos países durante tres años y dio lugar a diversas publicaciones y presentaciones en eventos nacionales e internacionales. El proyecto ha aportado significativos avances en el campo de la inmunidad de mucosas, en particular información acerca de las bases celulares y moleculares de una respuesta inmune efectiva contra la infección aguda causada por *S. pneumoniae* y el rol de interleuquina 17A en la infección por neumococo. Además otros resultados obtenidos han desembocado en acciones concretas para el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento para las enfermedades respiratorias mediante la aplicación de un agonista de TLR 5 por vía intranasal. A partir de los estudios realizados en el modelo preclínico establecido en nuestros laboratorios, se ha patentado el tratamiento, abriendo la posibilidad de un acuerdo con actores de la industria farmacéutica para la realización de ensayos clínicos en seres humanos. Este proyecto ha sido fundamental para la formación de recursos humanos altamente especializados en el área de inmunología de mucosas e infecciones del tracto respiratorio. El comité del programa otorgó la máxima calificación (A) tras la evaluación del informe final. Este proyecto colaboró de modo importante en la consolidación del vínculo de colaboración entre las instituciones participantes y a partir de esto, avanzamos a futuras colaboraciones para seguir desarrollando esta línea de investigación. Nuestro objetivo general es descifrar las bases celulares y moleculares de una respuesta inmune efectiva contra *S. pneumoniae*, como forma de avanzar en el desarrollo de nuevas terapias y vacunas de aplicación específica a nivel de mucosas que sean capaces de controlar la infección causada por *S. pneumoniae*.

## Sistema Nacional de Investigadores

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 2(Doctorado)

*Equipo:* José Alejandro Chabalgoity(Responsable); Juan Martín Marqués(Integrante); Analía Rial(Integrante); Laurye Van Maele(Integrante); Jean-Claude Sirard(Responsable); Christophe Carnoy(Integrante); Stoyan Ivanov(Integrante); Delphine Fougeron(Integrante)

*Financiadores:* Otra institución nacional / Facultad de Medicina - UDELAR / Remuneración

Institución del exterior / Institut Pasteur de Lille / Cooperación

*Palabras clave:* Streptococcus pneumoniae; Inmunidad ; vacunas

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunidad de Mucosas y vacunas

2009 - 2011

*Título:* Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPs) como base para nuevas inmunoterapias contra Streptococcus pneumoniae, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* Este proyecto de doctorado se realiza en el contexto de dos importantes líneas de investigación desarrolladas en el Laboratorio de Vacunas, 'Desarrollo de terapias alternativas para el tratamiento y profilaxis de las infecciones bacterianas del tracto respiratorio' e 'Interacción hospedero-patógeno en las infecciones respiratorias'. Al presente se han realizado importantes avances que demuestran que el tratamiento intranasal con un agonista de TLR5 es capaz de conferir protección contra un desafío letal con Streptococcus pneumoniae. Además se caracterizaron algunos de los componentes celulares y moleculares involucrados en el mecanismo protector así como la independencia de la protección de los mecanismos de inmunidad adaptativa. Este trabajo ha dado lugar a una publicación (Infection and Immunity, v. 78 10 , p.4226-4233, 2010.) y a una patente 'Methods and pharmaceutical compositions for the treatment of respiratory tract infections' (WO/2011/161491). Actualmente se continúa a trabajando en la evaluación de diferentes rutas de administración de los compuestos así como en la elucidación de los mecanismos inmunes subyacentes a la protección.

## Sistema Nacional de Investigadores

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 1(Pregrado), 1(Doctorado)

*Equipo:* Juan Martín Marqués(Integrante); Analía Rial(Integrante); Jean-Claude Sirard(Integrante); Alejandro Chabalgoity(Responsable); José María Saavedra(Integrante)

*Financiadores:* Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas / Apoyo financiero

Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Beca

Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale / Cooperación

*Palabras clave:* Streptococcus pneumoniae; TLR; PAMPs

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunidad de Mucosas

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunoterapias

2010 - 2012

*Título:* Desarrollo de una nueva plataforma para el diseño de vacunas contra neumococo usando nanopartículas biocompatibles como vehículo, *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* Las infecciones neumocócicas están dentro de las principales causas de mortalidad y morbilidad a nivel mundial, siendo niños, adultos mayores y pacientes inmunocomprometidos las poblaciones más susceptibles. Si bien existen vacunas comerciales, aún no se ha alcanzado una solución definitiva al problema. La vacuna conjugada 7-valente ha mostrado ser muy eficaz, con muy buena respuesta en niños pero presenta la dificultad de tener un costo muy alto además de no incluir al menos dos serotipos de alta prevalencia en nuestro país (1 y 5). Además, el fenómeno de reemplazo de serotipos complica el panorama referente a la eficacia futura de las vacunas conjugadas. Sería importante contar con vacunas que puedan ser diseñadas y fabricadas rápidamente para usar en situaciones epidemiológicas particulares solas o en combinación con otras herramientas ya existentes (como las vacunas conjugadas). En este sentido, el uso de nanopartículas como vehículo para antígenos ha demostrado gran efectividad. Recientemente hemos comenzado a evaluar el uso de nanopartículas de gelatina asociadas a antígenos de neumococo como vacuna nasal en modelos murinos. Los resultados preliminares muestran que es posible obtener formulaciones con capacidad protectora. En este proyecto nos proponemos avanzar y consolidar este desarrollo, de modo de poder contar, al final, con una plataforma para el rápido diseño de vacunas contra cepas particulares de neumococo que puedan ser preparadas en condiciones GMP de manera rápida y a costos competitivos. Dicho desarrollo podrá ser transferido de manera inmediata a la industria, para lo cual ya se cuenta con potenciales interesados.

*Tipo:* Desarrollo

*Alumnos:* 1(Doctorado)

*Equipo:* José Alejandro Chabalgoity(Responsable); Juan Martín Marqués(Integrante); Analía Rial(Integrante); Arlet Susana Cáceres(Integrante); Ricardo Faccio(Integrante); Iris Miraballes(Responsable); Álvaro Mombrú(Integrante); Helena Pardo(Integrante)

*Financiadores:* Otra institución nacional / Facultad de Medicina / Remuneración

*Palabras clave:* neumococo; vacunas; nanopartículas

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Vacunas

2010 - 2012

*Título:* Mecanismos inmunoprotectores contra neumonía neumocócica mediados por neumolisina., *Descripción:* Streptococcus pneumoniae (neumococo) es el principal agente etiológico bacteriano de infecciones respiratorias agudas y provoca la mayor cantidad de muertes por infecciones invasivas bacterianas. Las vacunas actuales presentan problemas asociados a la variabilidad de serotipos y la aparición de cepas resistentes a antibióticos está en aumento. Nuevas estrategias de tratamiento y profilaxis son necesarias. Para ello proponemos profundizar en el estudio de la interacción hospedero-patógeno y definir moléculas conservadas capaces de conferir protección contra diversos serotipos. La neumolisina es una citolisina altamente conservada capaz de activar el complemento y señalar vía TLR4. Recientemente se ha descrito que la activación concertada del complemento y TLRs induce potentes respuestas Th17. Dado que los linfocitos T CD4+ productores de interleuquina (IL)17A se han vinculado a la protección en la colonización nasofaríngea con neumococo, proponemos estudiar su rol en la neumonía neumocócica y la capacidad de neumolisina de inducirla. Trabajando con mutantes de neumolisina y ratones deficientes en TLR4 estudiaremos la contribución de la función activadora de complemento y señalización vía TLR4 en la inducción de respuestas Th17. Analizaremos también la capacidad de los mutantes de inducir protección contra neumonía en ratones normales y deficientes en IL17A mediante vacunación intranasal. Consideramos que los resultados que se desprendan del proyecto contribuirán a la comprensión de los mecanismos inmunoprotectores contra la neumonía neumocócica y al desarrollo de nuevas estrategias profilácticas o terapéuticas contra este patógeno de relevancia nacional y mundial. Cabe destacar que este Proyecto se lleva a cabo en el marco de la tesis Doctoral de la responsable y que el mismo fue financiado en la convocatoria 2010 de los proyectos del Fondo Clemente Estable.

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 1(Doctorado)

*Equipo:* Juan Martín Marqués(Integrante); Analía Rial(Integrante); Jean-Claude Sirard(Integrante); Alejandro Chabalgoity(Integrante)

*Financiadores:* Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Apoyo financiero

Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas / Apoyo financiero

Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale / Cooperación

*Palabras clave:* Neumolisina; Interleuquina 17; Streptococcus pneumoniae

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunoterapias y vacunas

2012 - 2013

*Título:* Inmunoterapia sublingual para el tratamiento de afecciones respiratorias., *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* Resumen: La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las enfermedades infecciosas más importantes en el mundo, responsable de altas tasas de mortalidad y morbilidad. Es causada por diversos patógenos que emplean como vía de entrada la mucosa respiratoria dentro de los cuales, Streptococcus pneumoniae (neumococo) es el principal agente etiológico. El neumococo causa la muerte de más de 1 millón de niños menores de 5 años anualmente; más que cualquier otra bacteria en el mundo. La creciente resistencia contra los antibióticos, sumada a la eficacia parcial de las vacunas disponibles actualmente, hace urgente el desarrollo de nuevas estrategias de prevención y tratamiento. Una opción prometedora es la inmunización directamente en las mucosas, procedimiento que ha demostrado ser eficaz en la inducción de respuestas locales y sistémicas. Sin embargo, la falta de adyuvantes de aplicación mucosa potente y segura, limita el desarrollo de nuevas estrategias de profilaxis y tratamiento para combatir patógenos que invaden al hospedero por esta vía. En los últimos años, nuestro grupo se ha concentrado en el desarrollo de terapias inmunoestimulantes para el tratamiento de la neumonía neumocócica empleando agonistas de receptores de tipo Toll en particular de flagelina de Salmonella enterica serovar Typhimurium, agonista de TLR5. La



administración de flagelina por ruta mucosa es eficaz en el tratamiento de la neumonía neumocócica invasiva mediante la estimulación de las defensas innatas. Flagelina es también un potente adyuvante cuando es aplicada en mucosas en combinación con diferentes antígenos. Las propiedades inmunoestimulantes de flagelina en el tracto respiratorio y la protección contra la infección por neumococo se observan cuando es administrada por ruta intranasal o sublingual; aunque en menor medida por esta última. Dado que la administración sublingual es más segura y no se asocia con potencial toxicidad al sistema nervioso central como si puede suceder con la administración intranasal, nos hemos propuesto optimizar los mecanismos terapéuticos por ruta sublingual mediante el estudio de los factores que afectan procesamiento antigénico a nivel espacial y temporal por esta ruta. Basados en estudios que evidencian la eficacia de las micropartículas en la entrega de compuestos en mucosas, su capacidad de favorecer la presentación antigénica e inducir potentes respuestas inmunes a nivel celular y humoral, proponemos investigar la utilidad de dos tipos de partículas, látex y zeolitas ultra-estables, en la entrega de antígenos de neumococo empleando flagelina como adyuvante y evaluar su eficacia en la profilaxis de la neumonía neumocócica. Asimismo, pretendemos evaluar la eficacia de la administración sublingual de flagelina cargada en micropartículas en el tratamiento de esta enfermedad. Consideramos que este proyecto contribuirá de manera importante a comprender los mecanismos inmunológicos subyacentes a la terapia sublingual, su capacidad de inducir inmunidad protectora en el tracto respiratorio y colaborará en el desarrollo de inmunoterapias y vacunas de aplicación mucosa contra neumococo y potencialmente aplicables al tratamiento de infecciones respiratorias de diferente etiología. El proyecto fue presentado a la convocatoria CSIC 2012 y aguarda resolución.

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 1(Pregrado), 2(Doctorado)

*Equipo:* Juan Martín Marqués(Integrante); Analía Rial(Integrante); Alejandro Chabalgoity(Responsable); José María Saavedra(Integrante); Paola Scavone(Integrante)

*Financiadores:* Otra institución nacional / Facultad de Medicina / Remuneración

2010 - 2013

*Título:* Papel de las células Th17 y de la IL-17A en la respuesta inmune contra la infección por *S. pneumoniae*., *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* En este proyecto planteamos evaluar la contribución de IL-17A, de la respuesta Th17 y de anticuerpos específicos, en la inmunidad protectora contra la colonización y la neumonía neumocócica, continuando con nuestra línea de investigación. Profundizamos en los estudios comparativos entre ratones normales y deficientes en IL-17A en los modelos de protección frente a la neumonía aguda a largo y corto plazo. Comparamos el rol de la respuesta Th17 en el modelo de neumonía y de colonización utilizando además diferentes serotipos de neumococo. En su conjunto, los resultados a obtener podrán contribuir de forma significativa al desarrollo de nuevas estrategias de inmuno-intervención tanto preventivas como terapéuticas contra la infección por *S. pneumoniae*. El proyecto ha obtenido financiación en la convocatoria CSIC 2010. Dicho proyecto, continuación del proyecto comenzado en el marco del proyecto de cooperación internacional SAVINMUCOPATH, ha dado lugar una publicación en la revista Immunobiology (Immunobiology, 2012 Apr;217(4):420-9). Se han logrado importantes avances en el conocimiento del papel de la IL17A en la respuesta inmune frente al neumococo y esperamos pronto redactar nuevas comunicaciones.

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 1(Pregrado), 1(Doctorado)

*Equipo:* José Alejandro Chabalgoity(Integrante); Juan Martín Marqués(Responsable); Analía Rial(Integrante); Damasia Chiara(Integrante); Paula Céspedes(Integrante)

*Financiadores:* Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Apoyo financiero

*Palabras clave:* Streptococcus pneumoniae; Interleuquina 17

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología

## Producción científica/tecnológica

Mi área de desarrollo profesional es la inmunología orientada al desarrollo de inmunoterapias, específicamente terapias antimicrobianas y vacunas. Comencé mi carrera en laboratorio de Inmunología (Fac. Química) bajo dirección del Dr. A. Díaz investigando la relación hospedero-parásito en hidatidosis y los mecanismos de control de la inflamación que la larva de *Echinococcus granulosus* emplea para establecer la infección crónica en hospederos a los que está adaptada (Basika, T. Muñoz, N. et al. Parasitology. 2012; 139(2)). En 2007 me uní al grupo del Prof. J.A. Chabalgoity (Depto. Desarrollo Biotecnológico) incorporándome a un equipo internacional en el marco de un proyecto FP6 de la Unión Europea. En el contexto del proyecto realicé mi doctorado dedicándome al estudio de la neumonía neumocócica y desarrollo de terapias para su tratamiento y prevención. Mi tesis titulada "Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) como base para nuevas inmunoterapias contra *Streptococcus pneumoniae*" se enfocó en el uso de inmunoestimulantes del sistema innato administrados por ruta mucosa como base de terapias antimicrobianas. Este trabajo demostró el potencial terapéutico de la administración intranasal de Flagelina, agonista de TLR5 y NLRC4, receptores no activados durante la infección natural por neumococo (Muñoz N., et al., Infection and Immunity. 2010 ; 78(10)). Trabajando en colaboración con el Dr. JC Sirard del Instituto Pasteur de Lille, estos hallazgos dieron lugar al desarrollo de una terapia antimicrobiana para el tratamiento de neumonía neumocócica primaria y post-influenza combinando la flagelina con antibióticos (Porte R and Fougeron D, Muñoz-Wolf N. et al, Antimicrob Agents Chemother. 2015; online Jul 20. AAC.01210-15.) resultando en registro de dos patentes (EP2585094, 2010) y WO2015011254, 2013). Finalmente, durante la tesis, desarrollé un modelo

animal para la evaluación de terapias antimicrobianas de administración sublingual (Muñoz-Wolf, N. et al, J. Vis. Exp., 2014; 90), proyecto financiado por el Fondo Clemente Estable-ANII que ha servido como base para el desarrollo de una nueva línea de investigación del Departamento y de la tesis de grado y proyecto de iniciación ANII de un estudiante de la licenciatura en Ciencias Biológicas bajo mi supervisión. Actualmente desarrollo un proyecto de Postdoctorado en el Grupo de Adyuvantes bajo dirección del Dr. E.C. Lavelle en Trinity College Dublin-Irlanda. Mi proyecto enmarcado en un programa de 5 años financiado por Science Foundation Ireland tiene como objetivo desarrollar adyuvantes basados en nanopartículas. Empleando nanopartículas de PLGA, chitosan o poliestireno, nuestro objetivo es comprender cómo las características fisicoquímicas afectan la respuesta inmune. Trabajamos descifrando las vías de señalización que contribuyen a potenciar la inmunogenicidad de los antígenos en combinación con estas partículas, con énfasis en el rol de las citoquinas de la familia de Interleuquina 1, inflammasoma y proceso de autofagia en la generación de respuestas Th1 y Th17. Basados en resultados de mi doctorado que mostraron la adyuvancia de Flagelina, hemos desarrollado nanopartículas que actúan como vehículos para entregar flagelina potenciando el efecto adyuvante. Finalmente empleamos modelos de neumonía neumocócica y tuberculosis para evaluar la eficacia de nuestras formulaciones, manteniendo colaboraciones con el Dpto. de Desarrollo Biotecnológico en Uruguay y Pasteur Lille.

## Producción bibliográfica

### Artículos publicados

#### Arbitrados

##### Completo

PORTE, R; FOUGERON, D.; MUÑOZ, N.; TABAREAU, J; GEORGEL, AF; WALLET, F; PAGET, C; TROTTEIN, F; CHABALGOITY, JA; CARNOY, C; SIRARD, JC

*A toll-like receptor 5 agonist improves the efficacy of antibiotics in the treatment of primary and influenza-associated pneumococcal mouse infections . Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2015*

Palabras clave: TLR5; Flagellin; Antibiotics; Streptococcus pneumoniae

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Terapia antimicrobiana

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Infecciones respiratorias de etiología bacteriana

Medio de divulgación: Papel ; Lugar de publicación: online 20 July 2015 ; ISSN: 00664804 ; DOI: 10.1128/AAC.01210-15

<http://aac.asm.org/content/early/2015/07/14/AAC.01210-15.long>

**Abstract** Prophylactic intranasal administration of toll-like receptor 5 (TLR5) agonist flagellin protects mice against respiratory pathogenic bacteria. We hypothesized that TLR5-mediated stimulation of lung immunity might improve the therapeutic index of antibiotics in the treatment of Streptococcus pneumoniae respiratory infections in mice. Intranasal administration of flagellin was combined with either oral administration of amoxicillin or intraperitoneal injection of trimethoprim-sulfamethoxazole to treat S. pneumoniae-infected animals.

Compared with standalone treatments, the combination of antibiotic and flagellin resulted in a lower bacterial load in lung and greater protection against S. pneumoniae dissemination and was associated with an early increase of neutrophil infiltration in the airways. The antibiotic-flagellin combination treatment was however not associated with any exacerbation of inflammation. Moreover, combination treatment was more efficacious than standalone antibiotic treatments in the context of post-influenza pneumococcal infection. Lastly, TLR5 signaling was shown to be mandatory for the efficacy of the combined antibacterial therapy. This study is the first to show that combining antibiotic treatment with the stimulation of mucosal innate immunity is a potent antibacterial strategy in pneumonia.



##### Completo

GRILLE, S; MORENO, M.; BASCUAS, T.; MARQUÉS, J.M.; MUÑOZ, N.; LENS, D; CHABLAGOITY, JA

*Salmonella Enterica serovar Typhimurium immunotherapy for B-Cell Lymphoma induces broad antitumor immunity with therapeutic effect.. Immunology, 2014*

Palabras clave: Salmonella Enterica; B cell Lymphoma

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Cancer

ISSN: 00192805 ; DOI: 10.1111/imm.12320

**Abstract** Despite the efficacy of current immune-chemotherapy for treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma, substantial proportion of patients relapse, highlighting the need for new therapeutic modalities. The use of live micro-organisms to develop anti-tumoral therapies has evolved since Coley's toxin and is now receiving renewed attention. Salmonella Typhimurium have shown to be highly effective as antitumor agent in many solid cancer models, but so far it has not been attempted in hemato-oncology. Here, we report that intratumoral administration of LVR01 (attenuated S. Typhimurium strain with safety profile) elicits local and systemic anti-tumor immunity resulting in extended survival in a lymphoma model. LVR01 induces intratumoral recruitment of neutrophils and activated CD8+ T cells, as well as increase the NK cells activation status. Furthermore, a systemic specific antitumor response with a clear TH 1 profile was observed. This approach is an alternative therapeutic strategy for lymphoma patients that could be easily moved into clinical trials.



Completo

MUÑOZ, N.; RIAL, A.; SAAVEDRA, J.M.; CHABLAGOITY, JA

Sublingual immunotherapy as an alternative to induce protection against acute respiratory infections. *Journal of Visualized Experiments*, 2014

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*; Sublingual immunotherapy; Flagellin; TLR-5; NLRC4/Ipaf

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunoterapia

ISSN: 1940087X ; DOI: 10.3791/52036

<http://www.jove.com/video/52036>

Abstract: Sublingual route has been widely used to deliver small molecules into the bloodstream and to modulate the immune response at different sites. It has been shown to effectively induce humoral and cellular responses at systemic and mucosal sites, namely the lungs and urogenital tract. Sublingual vaccination can promote protection against infections at the lower and upper respiratory tract; it can also promote tolerance to allergens and ameliorate asthma symptoms. Modulation of lung's immune response by sublingual immunotherapy (SLIT) is safer than direct administration of formulations by intranasal route because it does not require delivery of potentially harmful molecules directly into the airways. In contrast to intranasal delivery, side effects involving brain toxicity or facial paralysis are not promoted by SLIT. The immune mechanisms underlying SLIT remain elusive and its use for the treatment of acute lung infections has not yet been explored. Thus, development of appropriate animal models of SLIT is needed to further explore its potential advantages. This work shows how to perform sublingual administration of therapeutic agents in mice to evaluate their ability to protect against acute pneumococcal pneumonia. Technical aspects of mouse handling during sublingual inoculation, precise identification of sublingual mucosa, draining lymph nodes and isolation of tissues, bronchoalveolar lavage and lungs are illustrated. Protocols for single cell suspension preparation for FACS analysis are described in detail. Other downstream applications for the analysis of the immune response are discussed. Technical aspects of the preparation of *Streptococcus pneumoniae* inoculum and intranasal challenge of mice are also explained. SLIT is a simple technique that allows screening of candidate molecules to modulate lungs' immune response. Parameters affecting the success of SLIT are related to molecular size, susceptibility to degradation and stability of highly concentrated formulations.

Completo

YANESELLI K; FILOMENO, A. ; SEMIGLIA, G. ; ARCE, C. ; RIAL, A.; MUÑOZ, N.; MORENO, M.; ERICKSON, K.; MAISONNAVE, J.

Allogeneic stem cell transplantation for bone regeneration of a nonunion defect in a canine. *Veterinary Medicine*, v.: 4, p.: 39 - 44, 2013

Palabras clave: Stem Cells; Bone regeneration; canine

Areas del conocimiento: Ciencias Agrícolas / Ciencias Veterinarias / Ciencias Veterinarias / Terapia

ISSN: 87507943 ; DOI: 10.2147/VMRR.S50218

Abstract: Nonunion bone defects occur frequently with local pain, functional limitations, muscular atrophy, and fistulas due to osteomyelitis. The application of mesenchymal stem cells (MSCs) could improve regeneration of bone following bone defects. The objective of the present study was to evaluate the treatment of a nonunion defect due to chronic osteomyelitis in a greyhound female dog with allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells (AT-MSCs). The implanted cells were adherent to plastic, were of fibroblast type, and expressed the canine stem cell markers CD90low, CD44high, and CD45-. Cell therapy consisted of five percutaneous weekly injections of  $2 \times 10^6$  allogeneic AT-MSCs into the bone defect (total of  $10 \times 10^6$  AT-MSCs). The patient was evaluated clinically and radiologically for up to 1 year. The results were clinical improvement, a light lameness score of 1 at week 16, return to use of its forearm, no pain, and increased muscular mass. No signs of osteomyelitis were observed radiologically and clinically there were no fistulas. There was no evidence of local or systemic adverse reactions caused by the aloimplants. The clinical relevance of the cell therapy contributing to repair of bone defects in small animals is a very promising future alternative. These results may have an important impact in new regenerative treatments for animal and human orthopedics.

Completo

MARQUÉS, J.M.; RIAL, A.; MUÑOZ, N.; PELLAY, FX; VAN MAELE, L; LÉGER, H; CAMOU, T; SIRARD, JC; BENECKE, A; CHABLAGOITY, J.A.

Protection against *Streptococcus pneumoniae* serotype 1 acute infection shows a signature of Th17- and IFN- $\gamma$ -mediated immunity. *Immunobiology*, v.: 217 4, p.: 420 - 429, 2012

Palabras clave: IL-17A; IFN- $\gamma$ ; Pneumonia

Areas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología

Medio de divulgación: Papel ; ISSN: 01712985 ; DOI: 10.1016/j.physletb.2003.10.071

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0171298511002221>

Acute pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* is a major cause of child mortality. Antibodies are considered the main effectors of protection in this clinical presentation of pneumococcal invasive disease. To get new insights into the mechanisms involved in the protective immunity, we established a murine experimental model of protection against acute pneumococcal pneumonia and then evaluated the transcriptional, humoral and cellular responses in protected and

*non-protected animals. We found that intranasal inoculation of a sublethal dose of S. pneumoniae serotype 1 conferred complete protection against a subsequent challenge with a lethal dose of the same strain. Sublethal infection elicited a strong IgM and IgG antibody response against the capsular polysaccharide, as assessed one week later, and an exacerbated influx of neutrophils into the lungs immediately after the lethal challenge. Genome-wide microarray-based transcriptional analysis of whole lungs showed 149 differentially expressed genes among which we found upregulation of Il17a, Ifng and several IL-17A- and IFN- $\gamma$ -related genes in protected versus non-protected mice. Kinetics analysis showed higher expression levels of Il17a in protected animals at all time points whereas Ifng was upregulated early in the protected mice and later in the non-protected animals. Intracellular cytokine staining demonstrated that CD4(+) T cells account for a great proportion of the IL-17A produced in the lungs of protected animals. Overall, these results showed that an upregulation of IL-17A- and a timely regulation of IFN- $\gamma$ -related gene expression, together with development of a Th17 response, are relevant characteristics of the protective immunity against S. pneumoniae acute pneumonia.*



SCOPUS



Completo

BASIKA, T; MUÑOZ, N.; CASARAVILLA, C.; IRIGOÍN, F; BATTHYÁN, C; BONILLA, M; SALINAS, G; PACHECO, JP; ROTH, J; DURÁN, R; DÍAZ, A.

Phagocyte-specific S100 proteins in the local response to the Echinococcus granulosus larva. Parasitology, v.: 139 2, p.: 271 - 283, 2012

*Palabras clave:* Echinococcus granulosus; S100 proteins; inflammatory control

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología

ISSN: 00311820 ; DOI: 10.1017/S003118201100179X

Infection by larval Echinococcus granulosus is usually characterized by tight inflammatory control. However, various degrees of chronic granulomatous inflammation are also observed, reaching a high point in infection of cattle by the most prevalent parasite strain worldwide, which is not well adapted to this host species. In this context, epithelioid and multinucleated giant macrophages surround the parasite, and the secreted products of these cells often associate with the larval wall. The phagocyte-specific S100 proteins, S100A8, S100A9 and S100A12, are important non-conventionally secreted amplifiers of inflammatory responses. We have analysed by proteomics and immunohistochemistry the presence of these proteins at the E. granulosus larva-host interface. We found that, in the context of inflammatory control as observed in human infections, the S100 proteins are not abundant, but S100A9 and S100A8 can be expressed by eosinophils distal to the parasite. In the granulomatous inflammation context as observed in cattle infections, we found that S100A12 is one of the most abundant host-derived, parasite-associated proteins, while S100A9 and S100A8 are not present at similarly high levels. As expected, S100A12 derives mostly from the epithelioid and multinucleated giant cells. S100A12, as well as cathepsin K and matrix metalloproteinase-9, also expressed by E. granulosus-elicited epithelioid cells, are connected to the Th17 arm of immunity, which may therefore be involved in this granulomatous response.



SCOPUS



Completo

IVANOV, S; FONTAINE, J; PAGET, C; MACHO-FERNANDEZ, E; VAN MAELE, L; RENNESON, J; MAILLET, I; MUÑOZ, N.; RIAL, A.; LÉGER, H; RYFFEL, B; FRISCH, B; CHABALGOITY, J.A.; SIRARD, JC; BENECKE, A; TROTTEIN, F

Key role for respiratory CD103+ dendritic cells, IFN- $\gamma$ ; and IL-17 in protection against Streptococcus pneumoniae infection in response to  $\alpha$ -galactosylceramide. Journal of Infectious Diseases, v.: 206 5, p.: 723 - 734, 2012

*Palabras clave:* Streptococcus pneumoniae; iNKT; Dendritic cell; alpha galactosyl ceramide

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología

*Medio de divulgación:* Papel ; ISSN: 00221899

Abstract Streptococcus pneumoniae is the leading cause of bacterial pneumonia, meningitis and also an important cause of septicaemia in humans. Because of the growing resistance of antibiotics and the incomplete efficacy of vaccines, it is important to gain insight into the mechanisms of host defense during infection. In this study, we assessed whether exogenous activation of pulmonary invariant Natural Killer T (iNKT) cells, a population of non-conventional lipid-reactive gamma-delta T lymphocytes, could strengthen innate immunity to control acute respiratory pneumococcal infection. Pre-treatment of mice with the canonical iNKT cell agonist alpha-galactosylceramide (alpha-GalCer) through the intranasal route resulted in full protection from mortality after lethal challenge with S. pneumoniae serotype 1, the prevalent serotype causing invasive disease in humans. The protective effect was associated with a dramatic diminished bacterial load in the lung tissue and with a reduced pneumonia. We show that, after alpha-GalCer inoculation, respiratory CD11c<sup>high</sup> dendritic cells play a major role in the activation (IFN-gamma and IL-17 release) of pulmonary iNKT cells. Prophylactic treatment with alpha-GalCer resulted in the rapid elimination (2-4 h) of S. pneumoniae in the alveolar spaces, a phenomenon that depended on neutrophils and on the production of IL-17 and IFN-gamma. Protection was also associated with the synthesis of various interferon-stimulated genes, as assessed by transcriptomic analysis. Thus, exogenous activation of pulmonary iNKT cells control S. pneumoniae lethal challenge. These data might help to better understand how extracellular encapsulated bacterial infection is controlled and to design new therapeutic approaches.



SCOPUS

Completo

MUÑOZ, N.; VAN MAELE, L; MARQUÉS, J.M.; RIAL, A.; SIRARD, JC; CHABALGOITY, J.A.

Mucosal administration of flagellin protects mice from *Streptococcus pneumoniae* lung infection. *Infection and Immunity*, v.: 78 10, p.: 4226 - 4233, 2010

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*; Flagellin; Acute lung infection; Mucosal administration; Toll like receptor

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunología de Mucosas

Medio de divulgación: Papel ; ISSN: 00199567 ; DOI: 10.1128/IAI.00224-10

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=20643849](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20643849)

Este artículo fue seleccionado por el Editor de la revista *Infection and Immunity* como artículo de interés significativo dentro del fascículo en el que fue publicado, recibiendo una mención especial en la sección Spotlight de dicha revista (*Infection and Immunity*, 2010, 78(19), p. 4087). Abstract *Streptococcus pneumoniae* is a major cause of pneumonia in infants and the elderly. Innate defenses are essential to control pneumococcal infections and deficient responses can trigger disease in susceptible individuals. Here, we showed that flagellin can locally activate innate immunity and thereby increase the resistance to acute pneumonia. Flagellin mucosal treatment improved *S. pneumoniae* clearance in the lungs and promoted increased survival to infection. In addition, lung architecture was fully restored after the treatment of infected mice, indicating that flagellin allows the re-establishment of steady state conditions. Using a flagellin mutant that is unable to signal through TLR5, we established that TLR5 signaling is essential for protection. In the respiratory tract, flagellin induced neutrophil infiltration into airways and upregulated the expression of genes coding for IL-6, TNF-alpha, CXCL1, CXCL2 and CCL20. Using depleting antibodies, we demonstrated that neutrophils are major effectors for protection. Further, we found that B and T cell-deficient SCID mice clear *S. pneumoniae* challenge to the same extent than immunocompetent animals suggesting that these cell populations are not required for flagellin-induced protection. In conclusion, this study emphasizes that mucosal stimulation of innate immunity by a TLR not naturally engaged by *S. pneumoniae* can increase the potency to cure pneumococcal pneumonia.

## Sistema Nacional de Investigadores



SCOPUS



### Artículos aceptados

#### Capítulos de Libro

Capítulo de libro publicado

MUÑOZ, N.; LAVELLE, EC

Innate immune receptors , 2015

Libro: *Methods in Molecular Biology Book - Nod-like receptors*. v.: 1, p.: 1 - 2,

Organizadores: Pablo Pelegrin, Francesco Di Virgilio

Palabras clave: Innate receptor; TLR; NLR

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunidad Innata

En prensa: Si

<http://www.springer.com/series/7651>

For many years innate immunity was regarded as a relatively nonspecific set of mechanisms serving as a first line of defence to contain infections while the more refined adaptive immune response was developing. The discovery of Pathogen Recognition Receptors (PRRs) revolutionised the prevailing view of innate immunity, revealing its intimate connection with adaptive immunity, impacting on the generation of effector and memory T and B cell responses. Among the PRRs, families of Toll-like receptors (TLRs), C-type Lectin receptors (CLR), Retinoic acid Inducible Gene-I (RIG-I)-like Receptors (RLRs) and Nucleotide-binding domain, Leucine-rich repeat containing proteins Receptors (NLRs), along with a number of cytosolic DNA sensors and the family of Absent In Melanoma (AIM)-like Receptors (ALRs) have been characterised. NLR sensors have been a particular focus of attention and some NLRs have emerged as key orchestrators of the inflammatory response through the formation of large multiprotein complexes termed inflammasomes. However, several other functions not related to inflammasomes have also been described for NLRs. This chapter introduces the different families of PRRs, their signalling pathways, cross-regulation and their roles in immunosurveillance. The structure and function of NLRs is also discussed with particular focus on the non-inflammasome NLRs.

### Trabajos en eventos

## Resumen

MUÑOZ, N.; COLLISON, E; SIRARD, JC; LAVELLE, EC

Development of an adjuvant system based on pathogen-mimicking nanoparticles to enhance dendritic cell activation , 2015

*Evento:* Internacional , European Congress of Immunology , Vienna, Austria , 2015

*Anales/Proceedings:* ECI 2015Arbitrado: SI

*Palabras clave:* Nanoparticulate adjuvant; Flagellin; Inflammasome; Dendritic cell

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Vacunas y adyuvantes

*Medio de divulgación:* Otros;

Science Foundation Ireland / Apoyo financiero; Trinity College Dublin / Apoyo financiero

Adjuvants are essential components of vaccines but only a limited number is available for human use. Discovery of adjuvants is needed to accelerate vaccine generation. Nanotechnology is a valuable tool for adjuvant development since nanoparticles (NPs) can display intrinsic adjuvanticity, act as antigen delivery systems and be tailored for specific cell-targeting. Pattern-recognition receptor agonists are also promising candidates; particularly flagellin, a TLR5/NLRC4 agonist can act as an adjuvant. We hypothesized that generation of pathogen-mimicking NPs by conjugating flagellin to the NPs could act as more potent stimuli than individual components to activate antigen presenting cells. Our candidate adjuvant NP/FliC induced enhanced secretion of IL-6 in dendritic cells (DCs), whereas NPs or flagellin alone failed to do so; expression of TLR5 was required for IL-6 secretion. Inflammasome activation and secretion of IL-1 is a feature of several particulate adjuvants, thus we addressed the ability of NP/FliC to induce secretion of IL-1b in DCs. While plain NPs only induced IL-1b secretion in DCs primed with LPS, NP/FliC induced IL-1b in unprimed cells and enhanced its secretion in primed cells. IL-1b secretion was still seen in NLRP3-deficient DCs stimulated with NP/FliC, whereas deficiency in NLRP3 abolished IL-1b in DCs treated with NP. ASC was mandatory for IL-1b secretion induced by NPs or NP/FliC. Interestingly, live-imaging of DCs suggested that presence of flagellin on the particle surface limits NP/FliC uptake and probably toxicity since no lysosomal damage was observed. In vivo studies will confirm the value of our candidate adjuvant NP/FliC

## Resumen

MUÑOZ, N.; RIAL, A.; SAAVEDRA, JM; MARQUES, JM; SIRARD, JC; CHABALGOITY, JA

Using immunopotentiating capacity of flagellin for sublingual immunotherapy , 2013

*Evento:* Internacional , 15th International Congress of Immunology , Milan, Italia , 2013

*Anales/Proceedings:* Frontiers in Immunology - 15th International Congress of Immunology (ICI) Abstract Book , 1 , 190 , 190Arbitrado: SI

*Editorial:* Frontiers , Lausanne Switzerland

*Palabras clave:* TLR5; Flagelina; Streptococcus pneumoniae; Inmunoterapia sublingual

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunoterapia

*Medio de divulgación:* Internet; ISSN/ISBN: 111.1111;

Facultad de Medicina - UDeLaR / Remuneración; Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Beca

[http://www.frontiersin.org/10.3389/conf.fimmu.2013.02.00487/event\\_abstract?sname=15th\\_International\\_Congress\\_of\\_Immunology\\_%28ICI%29](http://www.frontiersin.org/10.3389/conf.fimmu.2013.02.00487/event_abstract?sname=15th_International_Congress_of_Immunology_%28ICI%29)

Mucosal vaccination is an attractive strategy for preventing infectious diseases. Intranasal vaccination is particularly effective for prophylaxis of respiratory infections, but poses safety issues associated with brain toxicity. Instead, sublingual (s.l.) immunotherapy may offer a safer alternative, although due to the pro-tolerogenic environment of the s.l. mucosa strong adjuvants are often required to potentiate immunogenicity of non-living antigens. We evaluated adjuvanticity of flagellin (FliC) from *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, via s.l. route. Furthermore, we tested FliC as s.l. immunostimulant by assessing its therapeutic value against invasive pneumococcal pneumonia. To address FliC adjuvanticity by s.l. route, we used OVA as model antigen, and evaluated the response in mice vaccinated with OVA alone or OVA+FliC. Sublingual vaccination with OVA+FliC augmented serum levels of OVA-specific antibodies and induced isotype-switching. Using flagellin mutants deficient in TLR5 or NLRC4 activation, we confirmed that engagement of a single pattern-recognition receptor is sufficient for adjuvant effect. Adoptive transfer of OT-II lymphocytes to wild-type counterparts, demonstrated that OVA+FliC vaccination promotes priming of naïve CD4<sup>+</sup>-T cells in submaxilar lymph nodes. Subsets of dendritic cells involved in antigen processing were determined using self-quenched OVA, emitting fluorescence after lysosomal degradation. S.l. FliC administration was also effective as a therapeutic agent to prevent mortality in a mouse model of pneumococcal pneumonia. FliC-treated animals had increased levels of Il6 and Cxcl1/2 mRNA in lungs compared to infected controls and protection depended on neutrophil recruitment into the airways. Our results highlight flagellin as a candidate immunopotentiator for new therapeutic and prophylactic sublingual vaccines.

Resumen

MARQUÉS, J.M.; RIAL, A.; MUÑOZ, N.; CÉSPEDES, P; CHIARA, D.; CRISPO, M.; SIRARD, JC; CHABALGOITY, JA

The importance of IL-17A in pneumococcal infection: 3 different levels of action , 2012

*Evento:* Internacional , Congreso de la ALAI (Asociación Latinoamericana de Inmunología) , Lima , 2012

*Anales/Proceedings:* Resúmenes ALAI 2012 Arbitrado: SI

*Palabras clave:* IL17-A; Anticuerpos; Pulmón

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunidad de Mucosas

*Medio de divulgación:* CD-Rom;

*Financiación/Cooperación:* Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Apoyo financiero

<http://www.alai.sld.cu/>

Resumen

CÉSPEDES, P; RIAL, A.; MUÑOZ, N.; CHIARA, D.; CRISPO, M.; CHABALGOITY, JA; MARQUÉS, J.M.

IL-17A es esencial para eliminar la colonización de *S. pneumoniae* en el tracto nasofaríngeo , 2012

*Evento:* Nacional , XIV jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias , Pirápolis, Maldonado , 2012

*Palabras clave:* IL17-A; colonización

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunidad de Mucosas

*Medio de divulgación:* Papel;

*Financiación/Cooperación:* Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Apoyo financiero

[www.biociencias.org](http://www.biociencias.org)

Resumen

MARQUÉS, J.M.; RIAL, A.; MUÑOZ, N.; CRISPO, M.; IWAKURA, Y; SIRARD, JC; CHABALGOITY, JA

IL17a deficient mice show reduced primary and impaired secondary antibody response against capsular PnPS1 after pneumococcal infection , 2011

*Evento:* Internacional , Infection and Immunity, Cold Spring Harbor Asia Conference , Suzhou, China , 2011 , Suzhou

*Anales/Proceedings:* Abstracts of papers presented at the 2011 Cold Spring Harbor Asia Conference Infection and Immunity , 78 Arbitrado: SI

*Palabras clave:* Interleuquina 17; *Streptococcus pneumoniae*; Anticuerpo

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunidad de Mucosas

*Medio de divulgación:* Papel;

[http://www.csh-asia.org/Abstract%20Status/a-immune2011\\_absstat.html](http://www.csh-asia.org/Abstract%20Status/a-immune2011_absstat.html)

Resumen

MUÑOZ, N.; MARQUÉS, J.M.; VAN MAELE, L; RIAL, A.; SIRARD, JC; CHABALGOITY, J.A.

PAMPs as basis for the development of new immune-therapies against *Streptococcus pneumoniae* , 2009

*Evento:* Internacional , 9th Latin American Congress of Immunology , Viña del mar , 2009

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunidad de Mucosas

*Medio de divulgación:* CD-Rom;

Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas / Apoyo financiero; Otra institución nacional / Sociedad Uruguaya de Inmunología / Beca

Resumen

RIAL, A.; MARQUÉS, J.M.; MUÑOZ, N.; CAMOU, T; IWAKURA, Y; SIRARD, JC; CHABALGOITY, J.A.

IL-17A is essential for long term protection against acute *S. pneumoniae* infection , 2009

*Evento:* Internacional , 9th Latin American Congress of Immunology , Viña del mar , 2009

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología

*Medio de divulgación:* CD-Rom;

Resumen

CARNOY, C; VAN MAELE, L; MUÑOZ, N.; CHABALGOITY, J.A.; RUMBO, M; HARDT, WD; SIRARD, JC  
TLR5-mediated activation of CD4+CD127+ innate immune cells expressing Th17-related cytokines protects against gut infection , 2009

*Evento:* Internacional , 9th Latin American Congress of Immunology , Viña del mar , 2009

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología

*Medio de divulgación:* CD-Rom;

Resumen

MARQUÉS, J.M.; RIAL, A.; MUÑOZ, N.; CHABALGOITY, J.A.

Aplicación de microarrays y macroarrays de expresión para evaluación de la respuesta inmune , 2009

*Evento:* Nacional , 6ta Jornadas de la Sociedad de Bioquímica y Biología Molecular , Montevideo , 2009

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología

*Medio de divulgación:* CD-Rom;

Resumen

MUÑOZ, N.; MARQUÉS, J.M.; VAN MAELE, L; RIAL, A.; SIRARD, JC; CHABALGOITY, J.A.

Patrones Moleculares asociados a Patógenos Como Base Para el desarrollo de Nuevas Inmunoterapias Contra Streptococcus pneumoniae , 2008

*Evento:* Regional , LVI Reunión Científica de la Sociedad Argentina de Inmunología , La Falda-Córdoba , 2008

*Anales/Proceedings:* LVI Reunión Científica de la Sociedad Argentina de Inmunología , 125 , 126

*Palabras clave:* Streptococcus pneumoniae; PAMPs; Inmunoterapia

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunidad de Mucosas

*Medio de divulgación:* Papel;

Trabajo presentado en forma oral por el Dr. Juan Martín Marqués

Resumen

MUÑOZ, N.; CASARAVILLA, C.; DÍAZ, A.

Association of host-derived S100 proteins and annexins with the laminated layer of the Echinococcus granulosus larva , 2005

*Evento:* Regional , X Congreso de la Sociedad Panamericana de Bioquímica y Biología Molecular , Buenos Aires , 2005

*Anales/Proceedings:* Biocell , 29 , 94 , 94

*Editorial:* Zeta Editores , Mendoza

*Palabras clave:* Echinococcus granulosus; Inflamación

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Helmintos-Inflamación

*Medio de divulgación:* Papel; ISSN/ISBN: 0327-9545; Idioma/Pais: Inglés/Argentina;

Resumen

MUÑOZ, N.

Anexinas extracelulares en la interfase hospedero – parásito en hidatidosis , 2005

*Evento:* Nacional , XI Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias , Minas , 2005

*Anales/Proceedings:* Actas de Fisiología , 10 , 110

*Editorial:* Oficina del Libro FEFMUR , Montevideo

*Palabras clave:* anexinas; Echinococcus granulosus

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Helmintos-Inflamación

*Medio de divulgación:* Papel; ISSN/ISBN: 9974311861; Idioma/Pais: Español/Uruguay;

Resumen

MUÑOZ, N.

Avances en la caracterización molecular y celular del metacestodo *Echinococcus granulosus* , 2005

*Evento:* Regional , XVII Congreso Latinoamericano de Parasitología , Buenos Aires , 2005

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Parasitología

*Medio de divulgación:* Papel; *Idioma/País:* Español/Argentina;

## Producción técnica

### Procesos

Técnica Terapéutica

CHABALGOITY, J.A.; SIRARD, JC; CARNOY, C; MUÑOZ, N.; FOUGERON, D.; HARDT, WD

WO2015011254 - METHODS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF BACTERIAL INFECTIONS , The present invention relates to methods and pharmaceutical compositions for treatment of respiratory bacterial infections with the combination of a TLR5 agonist with antibiotics , 2014

*Aplicación:* NO

*Institución financiadora:* INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale)

### Patente ó Registro

Patente de invención

## Sistema Nacional de Investigadores

EP14749736 , METHODS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF BACTERIAL INFECTIONS

*Fechas:* *Deposito:* 25/07/2014; *Examen:* 00/00/0000; *Concesión:* 00/00/0000

*Patente nacional:* NO

*Palabras clave:* Inmunoterapia; Infección respiratoria; Terapia combinada; antibiótico; Flagelina

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunoterapias

*Medio de divulgación:* Internet; *Ciudad:* /Francia

<https://register.epo.org/application?number=EP14749736>

Técnica Terapéutica

SIRARD, JC; CHABALGOITY, JA; MUÑOZ, N.

EP2585094 - METHODS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS , The present invention relates to methods and pharmaceutical compositions for the treatment of respiratory tract infections. More particularly, the present invention relates to a TLR5 agonist for use in a method for treating a respiratory tract infection , 2010

*Aplicación:* NO

### Patente ó Registro

Patente de invención

WO2010IB01911 , METHODS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

*Fechas:* *Deposito:* 25/06/2010; *Examen:* 00/00/0000; *Concesión:* 00/00/0000

*Patente nacional:* NO

*Palabras clave:* respiratory infections; pneumonia; Flagellin; antimicrobial therapy

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunoterapia

*Medio de divulgación:* Internet; *Ciudad:* /Francia

<https://register.epo.org/application?number=EP10779841>

NOTA: Debido a la existencia de acuerdos previos realizados en el marco del consorcio INCO-SAVINMUCOPATH del Programa Marco 7 de la Unión Europea, solo los Dres. JA Chabalgoity y JC Sirard, jefes de los equipos de investigación involucrados en el desarrollo han sido incluidos como inventores de la misma. Los demás autores listados contribuyeron al desarrollo de la aplicación pero por decisión de la Institución gestora de la patente (Institut Pasteur de Lille) no fueron incluidos como inventores de la misma. La vinculación de los mismos al desarrollo puede verificarse en la publicación donde se describe la investigación que dio lugar a la mencionada patente: Mucosal administration of flagellin protects mice from *Streptococcus pneumoniae* lung infection. *Infect Immun.* 78(10), p.4226-33, 2010.

## Formación de RRHH

Tutorías concluidas







contra enfermedades respiratorias y ya existen varios antecedentes preclínicos que demuestran protección en distintos modelos. Sin embargo, hasta ahora no existen trabajos que hayan evaluado la eficacia de vacunas sublinguales contra neumonía neumocócica invasiva. Empleando un modelo murino de neumonía neumocócica invasiva, este trabajo muestra que la administración s.l. de PnPs serotipo 1 confiere una protección del 60% frente a un desafío letal con un aislado clínico de neumococo del mismo serotipo. El perfil de la respuesta inmune en animales protegidos mostró un incremento en el porcentaje de linfocitos T productores de interleuquina diecisiete (IL-17) e interferón gama (INF $\gamma$ ) a nivel de ganglios submandibulares, lo que se encuentra en línea con lo establecido anteriormente por nuestro y otros grupos. Dado que la actividad hemolítica de neumolisina representa un problema para la formulación de vacunas, para evaluar su potencial antigénico se emplearon variantes recombinantes carentes de citotoxicidad. El toxoide recombinante PLYA-D146 cuenta con una delección aminoácidica puntual y el toxoide recombinante PLYt se generó mediante inserción de un codón de terminación que hace que la proteína carezca del extremo carboxilo terminal responsable de la toxicidad. La vacunación s.l. con PLYA-D146 no produjo un aumento significativo de los niveles IgG en suero. Sin embargo, la toxina con actividad hemolítica completa sí mostró ser inmunogénica y no mostró signos de toxicidad por ruta SL. En cambio, la vacunación con el toxoide PLYt, en mayores dosis, sólo o coadministrado en conjunto con toxina colérica (CT) o flagelina (FliC) como adyuvantes, indujo un aumento significativo del título sérico de IgG específica y protección parcial frente a un desafío letal con *S. pneumoniae*. En conjunto los resultados obtenidos demuestran que la administración sublingual de dos antígenos de distinta naturaleza, induce una respuesta inmune adaptativa, humoral a nivel sistémico y de linfocitos T en los ganglios drenantes. Además, los estudios preliminares mostraron que la vacunación sublingual es capaz de conferir protección parcial frente a neumonía neumocócica invasiva causada por un aislado clínico de serotipo 1. Estos resultados constituyen un antecedente único y demuestran el potencial de la ruta de vacunación sublingual para la prevención de infecciones respiratorias en general y de la neumonía neumocócica invasiva en particular.

## Otros datos relevantes

### Premios y títulos

2008 Beca PEDECIBA para realización de una pasantía de entrenamiento en el Centro Helmholtz, Braunschweig-Alemania. Tema: citometría de flujo multiparamétrica para el estudio de la respuesta inmune en mucosas. Duración 2 meses. (Nacional) PEDECIBA Química

2009 Beca de Maestría (Nacional) ANII

2009 Beca apoyo financiero para asistencia al 9th Latin American Congress of Immunology (Internacional) SUI-ALAI

2011 Beca de apoyo financiero para asistir al curso 4th HKU-Pasteur Course on Innate Immunity – Universidad de Hong Kong, Institut Pasteur de Hong Kong (Internacional) Universidad de Hong Kong, Institut Pasteur de Hong Kong  
Se obtuvo 1 de 4 becas a nivel mundial para asistir al curso. Los participantes fueron seleccionados en base a mérito académico y se compitió con más de 60 postulantes. Se obtuvo el premio a la mejor alumna del curso 2011.

2011 Beca de Doctorado (Nacional) ANII

2013 IUIS/Gates Foundation Travel Grant for the 15th International Congress of Immunology (Internacional) IUIS/Gates Foundation

Beca de apoyo financiero para asistir al 15° Congreso Internacional de Inmunología en Milán -Italia. Selección del trabajo para presentación oral durante el Congreso.

2013 Beca CAP de Finalización de Posgrado (Nacional) Comisión Académica de Posgrado - UdelaR

Beca de apoyo financiero equivalente a grado 2 40 h durante 12 meses para finalización del Doctorado en Química otorgada por la Comisión académica de Posgrado.

2014 IUIS/Gates Foundation Travel Grant for Keystone The Modes of Action of Vaccine Adjuvants (Internacional) Bill and Melinda Gates Foundation

Apoyo financiero para asistir al Simposio The Modes of Action of Vaccine Adjuvants en Seattle, USA. Se otorgaron 36 becas de apoyo para un total de 104 postulantes.

2011 Primer premio al mejor alumno del curso 4th HKU-Pasteur Course on Innate Immunity – Universidad de Hong Kong, Institut Pasteur de Hong Kong (Internacional) Universidad de Hong Kong, Institut Pasteur de Hong Kong

Primer premio al desempeño del mejor estudiante entre más de 30 participantes internacionales.

### Presentaciones en eventos

Congreso

Presentación de poster: 15th International Congress of Immunology , 2013

*Tipo de participación:* Expositor oral,

*Referencias adicionales:* Italia; *Nombre del evento:* 15th International Congress of Immunology; *Nombre de la institución promotora:* 15th International Congress of Immunology

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunoterapia

Using immunopotentiating capacity of flagellin for sublingual immunotherapy. Natalia Muñoz-Wolf<sup>1</sup>, Analía Rial<sup>1</sup>, José M. Saavedra<sup>1</sup>, Julien Tabareau<sup>2</sup>, Delphine Fougeron<sup>2</sup>, Juan M. Marqués<sup>1</sup>, Jean-Claude Sirard<sup>2</sup> and José A. Chabalgoity<sup>1\*</sup> <sup>1</sup> School of Medicine - University of La Republica, Department of Biotechnology, Uruguay <sup>2</sup> Université Lille Nord de France - Institut Pasteur de LILLE, CIIL - Centre d'infection et d'immunité de Lille, France Mucosal vaccination is an attractive strategy for preventing infectious diseases. Intranasal vaccination is particularly effective for prophylaxis of respiratory infections, but poses safety issues associated with brain toxicity. Instead, sublingual (s.l.) immunotherapy

may offer a safer alternative, although due to the pro-tolerogenic environment of the s.l. mucosa strong adjuvants are often required to potentiate immunogenicity of non-living antigens. We evaluated adjuvant activity of flagellin (FliC) from *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, via s.l. route. Furthermore, we tested FliC as s.l. immunostimulant by assessing its therapeutic value against invasive pneumococcal pneumonia. To address FliC adjuvant activity by s.l. route, we used OVA as model antigen, and evaluated the response in mice vaccinated with OVA alone or OVA+FliC. Sublingual vaccination with OVA+FliC augmented serum levels of OVA-specific antibodies and induced isotype-switching. Using flagellin mutants deficient in TLR5 or NLRC4 activation, we confirmed that engagement of a single pattern-recognition receptor is sufficient for adjuvant effect. Adoptive transfer of OT-II lymphocytes to wild-type counterparts, demonstrated that OVA+FliC vaccination promotes priming of naïve CD4<sup>+</sup>-T cells in submaxilar lymph nodes. Subsets of dendritic cells involved in antigen processing were determined using self-quenched OVA, emitting fluorescence after lysosomal degradation. S.l. FliC administration was also effective as a therapeutic agent to prevent mortality in a mouse model of pneumococcal pneumonia. FliC-treated animals had increased levels of Il6 and Cxcl1/2 mRNA in lungs compared to infected controls and protection depended on neutrophil recruitment into the airways. Our results highlight flagellin as a candidate immunopotentiator for new therapeutic and prophylactic sublingual vaccines.

#### Congreso

PAMPs as basis for the development of new immune-therapies against *Streptococcus pneumoniae*, 2009

*Tipo de participación:* Expositor oral,

*Referencias adicionales:* Chile; *Nombre del evento:* 9th Latin American Congress of Immunology; *Nombre de la institución promotora:* ALAI

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología

#### Congreso

IL-17A TIENE UN ROL CENTRAL EN LA PROTECCIÓN A LARGO PLAZO FRENTE A LA INFECCIÓN AGUDA POR *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*, 2009

*Tipo de participación:* Expositor oral,

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* 6tas. Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Bioquímica y Biología Molecular; *Nombre de la institución promotora:* SBBM

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología

Exposición a Cargo de Mag. Analía Rial

#### Congreso

IL-17A is essential for long term protection against acute *S. pneumoniae* infection, 2009

*Tipo de participación:* Poster,

*Referencias adicionales:* Chile; *Nombre del evento:* 9th Latin American Congress of Immunology; *Nombre de la institución promotora:* ALAI

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología

#### Congreso

TLR5-mediated activation of CD4<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup> innate immune cells expressing Th17-related cytokines protects against gut infection, 2009

*Tipo de participación:* Poster,

*Referencias adicionales:* Chile; *Nombre del evento:* 9th Latin American Congress of Immunology; *Nombre de la institución promotora:* ALAI

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología

#### Congreso

Trabajo presentado en formato Póster: Association of host-derived S100 proteins and annexins with the laminated layer of the *Echinococcus granulosus* larva., 2005

*Tipo de participación:* Expositor,

*Referencias adicionales:* Argentina; *Nombre del evento:* X Congreso de la Sociedad Panamericana de Bioquímica y Biología Molecular; *Nombre de la institución promotora:* Sociedad Panamericana de Bioquímica y Biología Molecular

*Palabras clave:* *Echinococcus granulosus*; Hidatidosis; proteínas S-100

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunidad Innata - Inflamación

#### Congreso

Presentación en formato Póster del trabajo: Anexinas extracelulares en la interfase hospedero – parásito en hidatidosis., 2005

*Tipo de participación:* Expositor,

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* XI Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias; *Nombre de la institución promotora:* Sociedad Uruguaya de Biociencias

*Palabras clave:* *Echinococcus granulosus*; anexinas; Antiinflamación

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunidad Innata - Inflamación

#### Simposio

Dynamics of protective immune responses in *S. pneumoniae* respiratory infection, 2009

*Tipo de participación:* Conferencista Invitado, *Carga horaria:* 8

*Referencias adicionales:* Francia; *Nombre del evento:* International Mini-Symposium on Respiratory Infections and Immunity, 17 de noviembre, Institut Pasteur de Lille.; *Nombre de la institución promotora:* Institut Pasteur de Lille

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología

## Encuentro

Presentación de póster, Postdoc Research Day Trinity Biomedical Science Institute , 2015

*Tipo de participación:* Poster,

*Referencias adicionales:* Irlanda; *Nombre del evento:* Postdoc Research Day Trinity Biomedical Science Institute; *Nombre de la institución promotora:* Trinity Biomedical Science Institute

*Palabras clave:* Nanoparticulate adjuvant; Vaccine adjuvants; Flagellin; Inflammasome

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Nanotecnología aplicada al desarrollo de adyuvantes y vacunas

Design of novel nanoparticle-adjuvant systems for induction of cell mediated immunity. Natalia Muñoz-Wolf, Karen Misstear, Edel McNeela, Emily Collison, Chris Davitt, Jean-Claude Sirard and Ed Lavelle. Adjuvant Research Group, School of Biochemistry and Immunology – Trinity Biomedical Sciences Institute, Trinity College, Dublin. Aluminium salts are currently the most widely used adjuvants. Despite their ability to elicit strong antibody responses, they fail to induce strong Th1 and Th17-cell mediated responses which are required to tackle diseases such as malaria, tuberculosis and HIV. Discovery of adjuvants able to promote such responses is needed to accelerate vaccine generation. Nanoparticles can act as antigen carriers allowing controlled release but also exhibit intrinsic adjuvanticity. Surface chemistry modification allows tailoring of these systems for specific cell- and receptor-targeting. Based on that, we generated two new nanoparticle-adjuvant systems: PS-UEA-1m and PS-FliC. PS-UEA-1m consists of polystyrene (PS) nanoparticles displaying covalently bound UEA-1m, a mimetic derived from the fucose-binding lectin Ulex europaeus agglutinin 1 (UEA-1), whereas PS-FliC was designed by covalently attaching recombinant flagellin, a TLR5/NLRC4 agonist derived from Salmonella enterica serovar Typhimurium. The ability of PS-UEA-1m and PS-FliC to elicit secretion Th1 and Th17 polarising cytokines, namely IL-6, IL-12 and IL-1 was first studied in bone marrow derived dendritic cells (DCs). Both PS-UEA-1m and PS-FliC promoted increased secretion of IL-6 in unprimed DCs compared to individual components including soluble flagellin. The formulations also induced secretion of IL-1a and IL-1b. Interestingly, while PS-UEA-1m only induced IL-1b secretion in LPS-primed DCs, PS-FliC was able to promote IL-1b secretion in unprimed DCs, which was further increased after priming. ASC-deficient DCs failed to secrete IL-1b in response to both adjuvants. Secretion of IL-1b was also abolished in NLRP3-deficient DCs stimulated with PS-UEA-1m. In contrast, and although to a lower extent compared to wild type cells, PS-FliC was still able to induce IL-1b secretion in NLRP3-deficient DCs, which suggests that PS-FliC can target other inflammasomes than NLRP3, probably NLRC4. IL-12p70 could not be detected in supernatants of primed or unprimed DCs stimulated with any of the formulations. The lectin UEA-1 binds to and enhances transcytosis of nanoparticles through M-cells, although its ability to target other immune cells remains unknown, hence using fluorescent PS-UEA-1m we sought to explore its ability to target different cell types by flow cytometry. Presence of UEA-1m onto the surface of PS enhanced uptake/attachment of nanoparticles to several cell types in splenocyte cultures including monocytes, neutrophils, B-cells and dendritic cells. As for PS-FliC, live-imaging of DCs suggested that presence of flagellin onto the nanoparticles limits uptake when compared to PS-UEA-1m or plain PS. Taken together, our data suggest that generation of tailored nanoparticles to specifically target immune cells or activate specific immune receptors is a valuable strategy that allows fine tuning of the immune response. Both PS-UEA-1m and PS-FliC induced similar pattern of cytokine secretion in DCs, enhancing production of IL-6, IL-1b and IL-1a but not IL-12p70, suggesting that these adjuvants are more likely to promote development of Th17 responses. Overall, PS-FliC seems to be the most potent activator of DCs, probably due to its ability to target several signaling pathways. We are currently investigating contribution of NLRC4 and NLRP3 inflammasomes as well as TLR5 in PS-FliC adjuvanticity. We are also conducting experiments to assess the effects of both candidate adjuvants on macrophages and human peripheral blood mononuclear cells as well as their adjuvanticity in vivo.

## Encuentro

Charla en el X Encuentro Nacional de Microbiólogos , 2013

*Tipo de participación:* Expositor oral,

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* X Encuentro Nacional de Microbiólogos; *Nombre de la institución promotora:* Sociedad Uruguaya de Microbiología

*Palabras clave:* Inmunoterapia sublingual; Flagelina; Streptococcus pneumoniae

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunoterapia

Título de la charla: Evaluación preclínica de antígenos y adyuvantes para el desarrollo de vacunas antineumocócicas de aplicación sublingual

## Encuentro

Rol central de IL-17A en la protección a largo plazo frente a la infección aguda por Streptococcus pneumoniae , 2009

*Tipo de participación:* Poster,

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* Encuentro Nacional de Estudiantes de Química; *Nombre de la institución promotora:* Facultad de Química / PEDECIBA Química

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología

## Encuentro

Mucosal Vaccines against Streptococcus pneumoniae , 2009

*Tipo de participación:* Expositor oral,

*Referencias adicionales:* España; *Nombre del evento:* Third Scientific Meeting “Novel Therapeutic and Prophylactic Strategies to Control Mucosal Infections by South American Bacterial Strains” ; *Nombre de la institución promotora:* Consorcio SAVINMUCOPATH - N° 032296, Unión Europea

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología

Encuentro

Flagellin as Basis for the Development of New Immune-Therapies Against *S. pneumoniae* , 2008

*Tipo de participación:* Expositor oral,

*Referencias adicionales:* Uruguay; *Nombre del evento:* 2nd Scientific Committee Meeting "Novel Therapeutic and Prophylactic Strategies to Control Mucosal Infections by South American Bacterial Strains"; *Nombre de la institución promotora:* Consorcio SAVINMUCOPATH - Nº 032296, Unión Europea

*Palabras clave:* *S treptococcus pneumoniae*; Inmuno-terapia

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunidad de Mucosas

Encuentro

Presentación oral: Flagellin: A different model of protection in acute pneumonia caused by *S. pneumoniae* , 2007

*Tipo de participación:* Expositor oral,

*Referencias adicionales:* Argentina; *Nombre del evento:* 1st Scientific Committee Meeting "Novel Therapeutic and Prophylactic Strategies to Control Mucosal Infections by South American Bacterial Strains"; *Nombre de la institución promotora:* Consorcio SAVINMUCOPATH - Nº 032296, Unión Europea

*Palabras clave:* Flagellin; *Streptococcus pneumoniae*

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunidad de Mucosas

## Indicadores de producción

<i>Producción bibliográfica</i>	22
<i>Artículos publicados en revistas científicas</i>	8
Completo (Arbitrada)	8
<i>Artículos aceptados para publicación en revistas científicas</i>	0
<i>Trabajos en eventos</i>	13
Resumen (Arbitrada)	4
Resumen (No Arbitrada)	9
<i>Libros y capítulos de libros publicados</i>	1
Capítulo de libro publicado	1
<i>Textos en periódicos</i>	0
<i>Documentos de trabajo</i>	0
<i>Producción técnica</i>	2
<i>Productos tecnológicos</i>	0
<i>Procesos o técnicas</i>	2
Con registro o patente	2
<i>Trabajos técnicos</i>	0
<i>Otros tipos</i>	0
<i>Evaluaciones</i>	0
<i>Formación de RRHH</i>	2
<i>Tutorías/Orientaciones/Supervisiones concluidas</i>	2
Tesis/Monografía de grado	2
<i>Tutorías/Orientaciones/Supervisiones en marcha</i>	0