

Cellular and Molecular Immunology

nodigt U graag uit op de openbare verdediging van het proefschrift van

Ir. Karen De Vlaminck

ter behaling van de graad van Doctor in de Bio-ingenieurswetenschappen

Titel van het proefschrift:
**Macrophages in the brain: key players in disease
and important therapeutic targets**

Curriculum vitae

Promotors:

Prof. Dr. Ir. Kiavash Movahedi (VUB)
Prof. Dr. Ir. Jo Van Ginderachter (VUB)

De verdediging heeft plaats op
Donderdag 30 maart 2023 om 16h in de U-Residence

Samenstelling van de jury

Prof. Dr. Joske Ruytinx (VUB, voorzitter)
Prof. Dr. Carl De Trez (VUB, secretaris)
Prof. Dr. Jan Gutermuth (VUB)
Prof. Dr. Bénédicte Machiels (ULiège)
Dr. Rejane Rua (Aix Marseille University)

Karen De Vlaminck behaalde haar master diploma in de Bio-ingenieurswetenschappen: Cel- en Genbiotechnologie in 2016 aan de Vrije Universiteit Brussel. Nadien startte ze haar doctoraatsonderzoek in het *myeloid cell immunology* labo onder begeleiding van Prof. Dr. Ir. Kiavash Movahedi en Prof. Dr. Ir. Jo Van Ginderachter. Haar werk werd gerealiseerd met de financiële steun van Kom op tegen Kanker en een persoonlijke afwerkbeurs van Wetenschappelijk Fonds Willy Gepts (UZ Brussels). Karen De Vlaminck is co-auteur van tien wetenschappelijke artikels gepubliceerd in *peer-reviewed* internationale tijdschriften, waaronder tweemaal als eerste auteur. Ze presenteerde haar werk op verschillende (inter)nationale conferenties en ontving twee prijzen voor haar masterthesis in 2016 (IE-net, BrEA) en een posterprijs in 2022 (f-TALES conferentie). Ten slotte, begeleidde ze een masterstudente.

Abstract van het doctoraatsonderzoek

De hersenen spelen een centrale rol in het normaal functioneren van het lichaam en zijn daartoe georganiseerd in gespecialiseerde compartimenten die hersen-bereikbaarheid combineren met bescherming. Toegankelijke grensregio's in de hersenen –inclusief hersenvlies en choroid plexus– staan communicatie met de periferie toe, terwijl geavanceerde barrières voorkomen dat cellen of moleculen ongewenst het functioneel parenchym binnendringen. Elk compartiment herbergt hersenresidente macrofagen, gekend als microglia in het parenchym en BAMs in de grensregio's. Zij zijn cruciaal voor hersen-ontwikkeling en -onderhoud, en fungeren als bewakers door de hersenen te scannen en schadelijke producten op te ruimen. Tijdens hersenziektes ondergaan microglia fenotypische veranderingen en kunnen zowel schadelijke als weefselherstellende rollen spelen, wellicht gecoördineerd door context-specifieke omgevingsfactoren. BAM reacties bij ziekte zijn echter grotendeels onbekend. Bovendien worden monocyt-afgeleide macrofagen vaak overvloedig gerekruteerd naar zieke hersenen, maar het blijft onduidelijk hoe residente en gerekruteerde macrofagen zich moleculair en functioneel verhouden.

Dit proefschrift karakteriseert microglia, BAMs en gerekruteerde macrofagen na infectie met de hersen-invasieve parasiet *Trypanosoma brucei*. Met geavanceerde technologieën tonen we dat microglia en BAMs zich vermenigvuldigen en sterke fenotypische veranderingen ondergingen, waardoor ze konden deelnemen aan initiële parasietcontrole en daaropvolgende rekrutering van perifere hulp. Opmerkelijk is dat microglia zich massaal leken te mobiliseren op het choroid plexus epithelium. Gerekruteerde macrofagen stapelden zich geleidelijk op, en vertoonden antimicrobiële expressieprofielen met bredere transcriptionele plasticiteit dan residente macrofagen. Na medicijn-geïnduceerde parasiet-eliminatie verdwenen gerekruteerde macrofagen snel, en ondergingen microglia een geleidelijke transitie naar een homeostatische toestand. BAMs behielden echter een aangepast fenotype voor minstens twee maanden, wat suggereert dat homeostase langdurig beïnvloed kan blijven na ziekteresolutie.

Gezien onderzoek geleidelijk aan hersenziekte-gerelateerde macrofaagfuncties begint te ontdekken, vormen macrofaag-gerichte immuuntherapieën belangrijke nieuwe behandelingsstrategieën. Glioblastoma (GBM) –de meest voorkomende en agressieve hersentumor– wordt standaard behandeld door tumorresectie, radiotherapie en/of chemotherapie, maar keert steeds terug en leidt onvermijdelijk tot de dood. GBM-macrophagen spelen een tumor-bevorderende rol en worden geassocieerd met een slechte prognose. Hun herprogrammering naar antitumorale functies zou de uitkomst van GBM dus aanzienlijk kunnen verbeteren. Aangezien kankercellen CD47 overexpresseren om een "eet-me-niet-op"-signaal te sturen naar SIRPα-uitdrukkende macrofagen, zou het blokkeren van deze interactie kankercel-eliminatie kunnen bevorderen. Wij maakten hiervoor gebruik van SIRPα-herkende nanobodies, oftewel antigeen-bindende antilichaamfragmenten die theoretisch een hoog tumor- en hersenpenetratievermogen hebben. We demonstreren dat anti-SIRPα nanobodies binden aan muis-GBM macrofagen en leveren een eerste bewijs dat ze muis-GBM ook *in vivo* detecteren. Ten slotte gaan we in op hun veelbelovend potentieel als diagnostische en therapeutische hulpmiddelen in de toekomst.