

De onderzoeksgroep
Brussels Center for Immunology

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

Maida Živalj

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

Titel van het proefschrift:

Evaluatie van de rol van Lipocaline-2 (Lcn-2) en
het blokkerende potentieel van
anti-Lcn-2 nanobodies (Nbs) bij kanker en infectieziekten

Promotor:

Prof. dr. ir. Jo Van Ginderachter (VUB)

Co-promotor:

Prof. dr. ir. Benoit Stijlemans (VUB)

De verdediging heeft plaats op

**donderdag 17 september 2026 om
16u**

Campus Etterbeek VUB, Pleinlaan 2, Elsene,
Promotiezaal D.2.01.

De verdediging is ook te volgen via een
livestream: [Klik hier](#)

Samenstelling van de jury

Prof. dr. ir. Geert Raes (VUB, voorzitter)

Prof. dr. Eveline Peeters (VUB)

Prof. dr. Cleo Goyvaerts (VUB)

Prof. dr. Guy Caljon (UAntwerpen)

Prof. dr. Ralf Weiskirchen (Uniklinik RWTH)

Curriculum vitae

Maida Živalj behaalde in 2020 haar masterdiploma in de Moleculaire Biologie met grote onderscheiding aan de VUB. Vervolgens startte ze als doctoraatsstudent aan het Brussels Centrum voor Immunologie, onder begeleiding van prof. Jo Van Ginderachter en prof. Benoit Stijlemans als haar promotoren. Tijdens haar doctoraat werd Maida ondersteund door een beurs van het Fonds Wetenschappelijk Onderzoek (FWO). Maida is coauteur van vier onderzoeksartikelen, waarvan één als eerste auteur. Daarnaast is ze coauteur van twee overzichtsartikelen, waarvan één als eerste auteur. Verder begeleidde ze twee masterproefstudenten en twee bachelorproefstudenten.

Abstract van het doctoraatsonderzoek

Lipocalin-2 (Lcn-2) is een gesecreteerd glycoproteïne dat de ijzerhomeostase reguleert door ijzerrijke sideroforen te binden, waardoor de bacteriegroei wordt beperkt. Het resulterende complex wordt geïnternaliseerd via zijn receptor (24p3R), wat vervolgens bijdraagt tot de cellulaire ijzerverwerking. Lcn-2 wordt voornamelijk geproduceerd door neutrofielen en macrofagen en speelt een sleutelrol bij ijzerrecycling, immuunregulatie en macrofaagpolarisatie. De expressie ervan wordt opgereguleerd bij kanker en ontstekingsziekten, waarbij het de ijzerhomeostase kan verstoren. Mede door zijn pleiotrope functies dient Lcn-2 zowel als een prognostische biomarker bij kanker als een potentieel doelwit om het erytropoëtische herstel bij ontstekingsaandoeningen zoals Afrikaanse trypanosomiasis te verbeteren, hoewel de precieze mechanismen ervan onduidelijk blijven. Deze studie had enerzijds tot doel de rol van Lcn-2 in de ijzerhomeostase van macrofagen en de impact ervan op kanker en ontstekingsziekten te onderzoeken, waarbij de nadruk lag op de Lcn-2/IL-10-as en anderzijds het therapeutische potentieel van anti-Lcn-2 nanobodies (Nbs) te evalueren.

In het E0771 triple-negatieve borstkankermodel werd aangetoond, met behulp van *Lcn2*-deficiënte muizen en een *Lcn2*-deficiënte E0771-cel lijn, dat hoewel de expressie van Lcn-2 systemisch opgereguleerd werd tijdens tumorprogressie, dit de tumorgroei of het immuun antwoord niet beïnvloedde. Mechanistisch gezien bevorderde Lcn-2 de ijzerexport uit macrofagen, terwijl het tekort ervan leidde tot ijzerretentie. Dit effect lijkt te worden gemedieerd via de Lcn-2/IL-10-as, wat ook relevant is bij ontstekingsituaties zoals Afrikaanse trypanosomiasis.

In een *Trypanosoma brucei brucei* (*T. b. brucei*) infectiemodel vertoonden *Lcn2*-deficiënte muizen een verbeterd herstel van bloedarmoede en verminderd gewichtsverlies tijdens een vroeg stadium van de ziekte. Deze bevindingen benadrukten ook het belang van de IL-10/IFN- γ -balans bij het reguleren van inflammatie en erytropoëse, waarbij IL-10 mogelijk beschermende effecten uitoefent door modulatie van Lcn-2 expressie. Ten slotte werden Nbs ontwikkeld tegen Lcn-2, waarvan werd aangetoond dat ze meerdere aspecten van de functie ervan blokkeren door interferentie met het siderofoor-bindende gebied ervan. Bovendien waren verschillende anti-Lcn-2 Nbs in staat ofwel de Lcn-2 gemedieerde fibroblastactivering te blokkeren ofwel in het *T. b. brucei*-infectiemodel als *in vivo* beeldvormingshulpmiddel voor het monitoren van Lcn-2-expressie te functioneren. Gezamenlijk ondersteunen deze resultaten de ontwikkeling van Nb-gebaseerde Lcn-2-gerichte diagnostische en therapeutische strategieën.