

De Onderzoeksgroep

Cellulaire en Moleculaire Immunologie (CMIM)

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

Chloé ABELS

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

Titel van het proefschrift:

Unraveling the role of liver-associated myeloid cells in sterile inflammation and infection

Promotoren:

Prof. Dr. ir. Jo Van Ginderachter
Prof. Dr. Em. Patrick De Baetselier
Dr. Alain Beschin

De verdediging heeft plaats op

dinsdag 26 september 2017 om 17:00u

In het Congrescentrum U-Residence, groene zaal op de Campus Etterbeek van de Vrije Universiteit Brussel, Pleinlaan 2 te 1050 Elsene, en zal worden gevolgd door een receptie

Samenstelling van de jury:

Prof. Dr. Daniel Charlier (voorzitter)
Prof. Dr. Carl de Trez (secretaris)
Prof. Dr. Eline Menu (fac. GF)
Prof. Dr. Eric Muraille (ULB)
Prof. Dr. Frank Tacke
(University Hospital Aachen, D.)

Curriculum vitae

In 2012 behaalde Chloé Abels een master in de Bio-ingenieurswetenschappen – Medische Biotechnologie aan de VUB. Daaropvolgend startte ze een doctoraatsopleiding in Immunologie. Tijdens deze opleiding onderzocht ze de rol van lever geassocieerde myeloïde cellen in lever inflammatie en herstel. Dit onderzoek leidde tot 1e eerste auteur publicatie en 7 co-auteur publicaties in internationale tijdschriften met peer- review en werd gepresenteerd op meerdere internationale congressen. Daarbij begeleidde ze 3 thesis studenten. Haar onderzoek werd gefinancierd door de VUB en het Fonds voor Wetenschappelijk onderzoek.

Abstract van het doctoraatsonderzoek

De lever is een centraal orgaan in het metaboliseren van nutriënten, het verwijderen van toxines en het immune toezicht van de bloedsomloop. Stoornissen in de lever door infecties en toxische bestanddelen kunnen belangrijke fysiologische processen verstoren en, indien ze onbehandeld blijven, zelfs de dood tot gevolg hebben. Myeloïde cellen spelen een vitale rol in het afweersysteem. Daarenboven instrumenteren ze het behoud en herstel van weefsels. Inspanningen om de respectievelijke functies van myeloïde cellen in de lever te ontrafelen zou originele concepten aan het licht kunnen brengen in een therapeutische setting met oog op het herstellen van de homeostase in dit vitaal orgaan. In deze context onderzocht dit proefschrift de rol van twee myeloïde cellen gedurende steriele en pathogeen geïnduceerde lever inflammatie: patrouillerende monocieten (PM) en lever residente macrofagen (Mf), de zogenaamde Kupffer cellen (KC).

Allereerst toonden we aan dat PM een cruciale beschermende rol vertolken gedurende APAP veroorzaakte inflammatie (AILI). Deze inflammatie is de meest voorkomende oorzaak van acute leverschade in het westelijk halfmond. PM stimuleren de differentiatie van hepato-destructieve inflammatoire monocieten (IM) in Mf die essentieel zijn in het herstel van de beschadigde lever. Deze differentiatie werd geïnduceerd via de M-CSF receptor. Het promoten van deze Mf-differentiatie door PM zou dus een veelbelovend nieuw therapeutische doel kunnen vormen voor de behandeling van AILI.

Ten tweede gebruikten we een KC depletierende transgene muis, Clec4f-DTR, die door ons labo (MCI, CMIM, Vrije Universiteit Brussel) gegenereerd werd, om de rol van KC gedurende *Listeria monocytogenes* infectie te bepalen. Deze voedsel gedragen bacterie treft voornamelijk immuundeficiënte personen en zwangere vrouwen en kan leiden tot abortie en sterfte. Muizen die geen KC hebben vertoonden een verlaagde beschermende monociet afgeleide dendritische cel (DC) respons door een blokkage in IM differentiatie. Bovendien resulteerde het verlies van KC in een ontoereikende adaptieve CD8 T cel immuun respons. Deze viel samen met een verlaagde productie van DC-poiëtinen, een reductie in pre-cDC populaties en een onderontwikkeling van conventionele DCs. Als gevolg hiervan was er geen controle op de infectie. KC vertolken dus een sleutelrol in de initiatie en activatie van het afweersysteem gedurende experimentele listeriose.

Ten laatste bepaalden we het lot van KCs in geïnfecteerde muizen en konden we aantonen dat IM zich kunnen ontwikkelen tot KCs eens de bacteriële infectie verdwenen is.