

Cellulaire en Moleculaire Immunologie

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

Ir. Jiri KEIRSSE

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

Titel van het proefschrift:

Functional role of tumour-associated dendritic cells and liver Kupffer cells during solid tumour progression and liver metastasis, respectively.

Promotoren:

Prof. Dr. ir. Jo Van Ginderachter
Prof. Dr. em. Patrick De Baetselier

De verdediging heeft plaats op

Woensdag 30 augustus 2017 om 17.00u

in de U-Residence (Groene Zaal) op de Campus Humanities, Sciences and Engineering van de Vrije Universiteit Brussel, Pleinlaan 2 te 1050 Elsene, en zal worden gevolgd door een receptie

Samenstelling van de jury:

Prof. Dr. ir. Eveline Peeters (voorzitter)
Prof. Dr. Han Remaut (secretaris)
Prof. Dr. Karine Breckpot
Prof. Dr. Bart Lambrecht (VIB)
Prof. Dr. Jolanda de Vries (Univ. Nijmegen, NL.)

Curriculum vitae

Jiri Keirsse (27/05/1989, Jette, Belgium) behaalde in 2012 een Master in de Bio-ingenieurswetenschappen – Medische Biotechnologie aan de VUB. Vervolgens startte hij een doctoraatsopleiding in Immunologie, waarin hij de rol van myeloïde immuuncellen in meerdere kankermodellen onderzocht. Zijn onderzoek leidde tot 3 eerste auteur en 10 co-auteur publicaties in internationale tijdschriften met peer-review en werd gepresenteerd op meerdere internationale congressen. Tijdens zijn PhD was Jiri bovendien verantwoordelijk voor de organisatie en het doceren van immunologie practica. Zijn onderzoek werd gefinancierd door zowel de VUB zelf, als door de Vlaamse Liga tegen Kanker.

Abstract van het doctoraatsonderzoek

De aanwezigheid van residente en infiltrerende dendritische cellen (DC) en macrofagen werd reeds aangetoond in verschillende organen tijdens zowel *steady state* als inflammatie. Deze immuuncellen spelen bovendien een belangrijke functionele rol tijdens tumor progressie en daaropvolgende uitzaaiing.

We identificeerden functioneel en ontogenisch verschillende tumor-geassocieerde DC (TADC) subpopulaties, bestaande uit pre-cDC-afgeleide conventionele DC1 (cDC1), cDC2 en monocyt-afgeleide DC (Mo-DC). Verder toonden we aan dat verscheidene muis tumormodellen, alsook humane tumorstalen, deze TADC subpopulaties bevatten.

Monocyt-afgeleide TADC zijn bedreven in het opnemen van tumor antigenen, maar slagen er niet in om T cellen te stimuleren en oefenen dan ook immunosuppressieve functies uit. Tumor-geassocieerde cDC1 en cDC2 daarentegen, kunnen actief naar de lymfeknoop migreren en slagen er wel in om T cellen te activeren. Bijgevolg induceren deze cDC een sterke anti-tumorale immuunrespons. Profylactische vaccinatie met een specifieke cDC subpopulatie induceert een specifiek type van anti-tumorale immuniteit. Bijgevolg hebben deze verschillende vaccinatie strategieën een therapeutisch potentieel in verschillende kankertypes.

De meerderheid van kanker-geassocieerde sterfgevallen kan toegewezen worden aan de uitzaaiing van circulerende kankercellen naar vitale organen, zoals de lever. Door hun positie aan de luminale zijde van de lever sinusoiden, worden lever-residente macrofagen, Kupffer cellen (KC), verondersteld een eerste verdediging te vormen tegen infiltrerende kankercellen. Gebruikmakend van KC-specifieke *tools*, waaronder de nieuw gegenereerde KC-depletie muizenstam (Clec4f-YFP-DTR), hebben we aangetoond dat KC een anti-metastatische rol spelen in de beginfase van lever metastase van zowel gastro-intestinale als andere kankers. KC hadden tevens de beste tumorcel fagocyterende capaciteit in de lever. Verder bleken ook *natural killer* (NK) cellen cruciaal voor het onderdrukken van lever metastase.

De potente anti-metastatische rol van KC kan belangrijke implicaties teweeg brengen voor het gebruik van nieuwe kankertherapieën, gericht tegen pro-tumorale tumor-geassocieerde macrofagen.