

De Onderzoeksgroep

Cellulaire en Moleculaire Immunologie

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

ir. Xenia Geeraerts

ter behaling van de graad van Doctor in Bio-ingenieurswetenschappen

Titel van het proefschrift:
**Metabolische karakterisatie van tumor-geassocieerde
macrofaag subpopulaties**

Promotors:

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

Co-promotor:

Prof. dr. Sarah-Maria Fendt (KULeuven)

De verdediging heeft plaats op

**Maandag 10 januari 2022 om 16u30 in aula
D.0.03**

Omwillen van de COVID-19-maatregelen is de capaciteit om de verdediging bij te wonen op de Campus Humanities, Sciences and Engineering van de Vrije Universiteit Brussel, Pleinlaan 2, 1050 Elsene, beperkt. De verdediging kan ook via een livestream gevolgd worden. Contacteer xenia.geeraerts@vub.be voor meer informatie.

Samenstelling van de jury

Prof. dr. ir. Jan Steyaert (VUB, voorzitter)

Prof. dr. ir. Frederic Leroy (VUB, secretaris)

Prof. dr. Cleo Goyvaerts (VUB)

Prof. dr. Massimiliano Mazzone (KULeuven)

Prof. dr. Olivier Feron (UCL)

Curriculum vitae

Xenia Geeraerts behaalde haar diploma Master of Science in de Bio-ingenieurswetenschappen: Cel- en Genbiotechnologie in 2014 aan de Vrije Universiteit Brussel. Nadien startte ze haar doctoraatsonderzoek in het labo van Prof. dr. ir. Jo Van Ginderachter (Cellulaire en Moleculaire Immunologie, VUB), dit eerst met de financiële steun van een VUB OZR beurs en vanaf oktober 2015 met een "For Women in Science" aspirantsbeurs van het FWO-Vlaanderen en L-Oréal-UNESCO. Ze presenteerde haar werk en nam deel aan verschillende (inter)nationale conferenties en symposia. Xenia Geeraerts is co-auteur op zeven wetenschappelijke artikels gepubliceerd in *peer-reviewed* internationale tijdschriften, waaronder twee maal als eerste auteur. Ze ontving de "VirBr-prijs voor beste masterthesis in de categorie Bio-ingenieurswetenschappen" in 2014 en de "NSABS Best Oral Presentation" prijs in 2018. Tenslotte heeft ze één master- en twee bachelorthesisstudenten begeleid.

Abstract van het doctoraatsonderzoek

Kanker is wereldwijd een belangrijke doodsoorzaak. Reeds jaren focust therapie zich op methodes die toelaten om kankercellen te doden. Recente bevindingen hebben aangetoond dat tumoren niet enkel bestaan uit getransformeerde kankercellen, maar ook uit een aanzienlijke fractie van niet-getransformeerde celtypes, zoals immuuncellen, die kankerontwikkeling grondig kunnen beïnvloeden. Bijgevolg focust kankeronderzoek zich momenteel op strategieën die het immuunsysteem stimuleren of herstellen in hun strijd tegen kanker, beter bekend als immuuntherapie.

Tumor-geassocieerde macrofagen (TAMs) zijn één van de meest voorkomende immuuncellen in tumoren en worden geassocieerd met een slechte prognose in verschillende kankertypes. Ze kunnen bijdragen tot het induceren van kankerontwikkeling en de verdere progressie ervan door het stimuleren van bloedvatvorming, kankercel proliferatie, invasiviteit, metastase en therapieresistentie. De rol van TAMs in tumorontwikkeling is echter complexer aangezien ze kunnen variëren van een tumor-afdodend M1-achtig tot een tumor-promotend M2 fenotype. Deze heterogeniteit is een gevolg van de plasticiteit van macrofagen als reactie op de diversiteit aan signalen waaraan ze blootgesteld worden, in het bijzonder in de complexe en dynamische omgeving van een tumor. Eerder onderzoek in ons labo heeft bijgevolg aangetoond dat anti-tumorale MHC-II^{hi} M1-achtige TAMs en pro-tumorale MHC-II^{lo} M2-achtige TAMs samen aanwezig kunnen zijn in longtumoren van muizen. Of deze TAM subpopulaties ook metabolisch van elkaar verschillen is momenteel niet geweten. Aangezien er een sterke connectie bestaat tussen het metabolisme van macrofagen en hun functie, wordt het bestuderen van het TAM metabolisme beschouwd als een veelbelovend domein dat mogelijk het pad kan effenen voor therapieën die toelaten om pro-tumorale TAMs te converteren naar hun anti-tumorale tegenhangers.

In deze doctoraatsthesis hebben we er naar gestreefd het metabolisme te ontrafelen van MHC-II^{hi} en MHC-II^{lo} TAMs na isolatie uit muis 3LL-R longtumoren. We hebben aangetoond dat pro-tumorale MHC-II^{lo} TAMs een hoog oxidatief en glycolytisch metabolisme vertonen, wat suggereert dat deze cellen metabolisch sterk actief zijn. Anti-tumorale MHC-II^{hi} TAMs daarentegen beschikken over een lage metabolische activiteit die deels gedreven is door een sterk gereduceerde koolstoflux doorheen de citroenzuurcyclus ten gevolge van een verstoorde conversie van metabolieten. Tumor-infiltrerende immuuncellen worden blootgesteld aan een specifieke micro-omgeving die gekarakteriseerd wordt door een beperkte beschikbaarheid van voedingsstoffen en zuurstof en de aanwezigheid van oncometabolieten die vrijgegeven worden door onder andere kankercellen. Aangezien we konden aantonen dat het oncometaboliet lactaat sterk vertegenwoordigd is in 3LL-R longtumoren van muizen, zijn we nagegaan in welke mate lactaat zijn stempel drukt op het metabolisme en de functie van de TAM subpopulaties die infiltreren in deze tumoren. Hoewel beide TAM subpopulaties een snelle lactaat uitwisseling vertonen in aanwezigheid van hoge lactaat niveaus, gebruiken enkel MHC-II^{lo} TAMs lactaat als een additionele koolstofbron om hun oxidatief metabolisme te ondersteunen. Daar staat tegenover dat MHC-II^{hi} TAMs lactaat niet goed tolereren en hun metabolische activiteit drastisch verlaagt. Bovendien hebben onze resultaten aangetoond dat lactaat niet enkel metabolisch, maar ook functioneel toonaangevend is en de T cel suppressieve capaciteit van pro-tumorale TAMs weet te versterken.

Gezien de betrokkenheid van TAMs in het promoten van tumorontwikkeling worden deze cellen beschouwd als een veelbelovend therapeutisch doelwit. We zijn van mening dat onze beschrijving van de metabolische heterogeniteit van TAM subpopulaties in longtumoren een belangrijke toevoeging is tot het domein van immuunmetabolisme. Bovendien levert dit werk bewijs voor lactaat als een belangrijke metabolische en functionele regulator van TAMs, en suggereert dat interferentie met het lactaatmetabolisme potentieel inhoudt als therapeutische toepassing en de implementatie van immuuntherapie in de strijd tegen kanker.