

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

## **Clémence Whiteway**

ter behaling van de graad van Doctor in de Wetenschappen

Titel van het proefschrift:

**The polysaccharide capsule of *Acinetobacter baumannii*: roles and regulation**

Promotors:

**Prof. dr. Charles Van der Henst**

De verdediging vindt plaats op

**Vrijdag 1 december 2023 om 16.00 uur in  
auditorium D.2.01 aan de VUB (Etterbeek),  
Pleinlaan 2, Gebouw D, 1050 Brussel (BE).**

**Samenstelling van de jury**

Prof. dr. Dominique Maes (VUB, voorzitter)

Prof. dr. Joske Ruytinx (VUB, secretaris)

Prof. dr. apr. Thomas Demuyser (VUB)

Prof. dr. Tom Coenye (UGent)

Prof. dr. Eduardo Rocha (Institut Pasteur, Frankrijk)

### **Curriculum vitae**

In 2019 behaalde Clémence Whiteway haar masterdiploma in Moleculaire en Cellulaire Biologie met een specialisatie in Fundamentele Microbiologie aan de Sorbonne/ Pierre et Marie Curie Universiteit in Parijs, Frankrijk. Vervolgens startte ze haar doctoraatstraject aan de VUB onder begeleiding van Prof. Charles Van der Henst in de groep Microbiële Resistentie en Drug Discovery (VUB-VIB Centrum voor Structurele Biologie). Tijdens deze vier jaar leidde haar werk tot de publicatie van een eerste auteur paper en van een korte review over *Acinetobacter baumannii*. Ze werkte ook mee aan verschillende andere reeds gepubliceerde studies.

Tijdens haar PhD begeleidde ze een bachelor- en twee masterstudenten en nam ze deel aan de organisatie en begeleiding van onderzoeksrotaties in de MRDD-groep

### **Abstract van het doctoraatsonderzoek**

*Acinetobacter baumannii* is een Gram-negatieve bacterie die beschouwd wordt als een van de meest zorgwekkende bacteriële pathogenen voor de menselijke gezondheid en waarvoor onderzoek en de ontwikkeling van nieuwe antimicrobiële stoffen een prioriteit is. Ondanks de klinische relevantie is de kennis over zijn virulentie en niet-antibiotische resistentie nog steeds beperkt. Van de geïdentificeerde virulentiefactoren is bekend dat de productie van het polysaccharidekapsel cruciaal is voor de bescherming van de bacterie tegen het immuunsysteem van de gastheer, verschillende antimicrobiële stoffen en uitdroging. De meerderheid van de genen die betrokken zijn in de biosynthese en het export van dit kapsel zijn gegroepeerd in de chromosomale kapsellocus (K-locus). Meer dan 237 unieke K-loci (KL) sequenties zijn reeds geïdentificeerd, met een grote diversiteit in de samenstelling en structuur van het kapsel tussen verschillende isolaten. Daarnaast genereert ook de regulatie van de kapselproductie zelf fenotypische heterogeniteit in homogene klonale populaties.

Ik heb een natuurlijke mutant van *A. baumannii* gekarakteriseerd met een stabiel doorschijnend fenotype op een vast medium. Bio-informatische analyse van de K-locus onthulde de aanwezigheid van een ISAb13 insertiesequentie, die het gen dat codeert voor de initiële glycosyltransferase ItrA onderbreekt, een sleuteleiwit voor O-gekoppelde eiwitglycosylering en capsulebiosynthese. Door gebruik te maken van transmissie-elektronenmicroscopie en een colloïdaal siliciumdioxide gradiënt om de kapselproductie semi-kwantificeerbaar te maken, toonde ik aan dat deze mutant geen kapsel heeft en door *Galleria mellonella* te gebruiken, dat hij in vivo niet virulent is. Door een genetische studie toonde ik aan dat deze insertionele inactivatie volledig verantwoordelijk is voor de waargenomen fenotypes. Tot slot toonde ik aan dat de niet-gecapsuleerde en avirulente itrA::ISAb13 mutant kan reverteren naar een gecapsuleerde en virulente staat na littekenloze excisie van ISAb13 onder stressomstandigheden.

Vervolgens heb ik onderzocht hoe de aan- of afwezigheid van het kapsel verschillende biologische processen van *A. baumannii* positief of negatief kan beïnvloeden, zoals weerstand tegen fagocytose, natuurlijke transformatie en adhesie. Ik heb verschillende capsule-mutanten gegenereerd en gekarakteriseerd voor capsuleproductie, virulentie in vivo en groei. Tot slot bestudeerde ik met microscopie hoe deze mutanten en klinische isolaten met verschillende kapsels zich hechten aan polystyreenplaten en epitheelcellen. Ik stelde vast dat kapselproductie de hechting aan biotische en abiotische oppervlakken in deze experimentele omstandigheden negatief kan beïnvloeden.

Deze thesis had als doel de regulatie van kapsels en hun betrokkenheid bij de pathogenese van *A. baumannii* beter te begrijpen en zal bijdragen aan het ontwerp van nieuwe tools en strategieën tegen het resistentiearsenaal van deze bacterie.