

Cellular and Molecular Immunology

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

Phil Moon

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

Gezamenlijk doctoraat met UGent

Titel van het proefschrift:
**Assessing impacts of experimental trypanosome infections on B
cell memory**

Promotors:

Prof. dr. ir. Stefan Magez ULB)

Prof. dr. Magdalena Radwanska (UGent)

De verdediging heeft plaats op
**Dinsdag 20 december 2022 om 11u in FSVM
Research Building - Jozef Schell Seminar
Room - Gent**

Livestream via <https://ugent-be.zoom.us/j/92291460436?pwd=bGoxeU9lT214SEk4a21uTHRkU2FtQT09>

Samenstelling van de jury

Prof. dr. Rudi Beyaert (UGent, voorzitter)

Prof. dr. ir. Benoit Stijlemans (VUB, secretaris)

Prof. dr. Luc Leyns (VUB)

Prof. dr. Charlotte Scott (UGent)

Prof. dr. ir. Yann Sterckx (UAntwerpen)

Dr. ir. Philippe Holzmuller (CIRAD)

Curriculum vitae

Opleiding:

[M.Sc.](#), Boise State University, 2017

[B.Sc.](#), Eastern Oregon University, 2014

Publicatie:

1. Moon P, Detrimental Effect of *Trypanosoma brucei brucei* Infection on Memory B Cells and Host Ability to Recall Protective B-cell Responses. *J Infect Dis.*, Published in August 2022.

2. Establishment of a Standardized Vaccine Protocol for the Analysis of Protective Immune Responses During Experimental Trypanosome Infections in Mice. Book chapter: *Methods Mol Biol.*, Published in March 2020.

Gedurende vier jaar doctoraatsopleiding heeft Phil twee mondelinge en twee posterpresentaties gegeven. Hij heeft moleculaire biologie, immunologie en biochemie gedoceerd. Hij heeft één masterscriptie en vier bachelorscripties begeleid.

Abstract van het doctoraatsonderzoek

Blootstelling aan extracellulaire *Trypanosoma brucei brucei* (*T. b. brucei*) parasieten leidt tot de vernietiging van het gastheer B cel compartiment, waardoor antilichaamproductiecapaciteit ondermijnd wordt. Om een beter inzicht te krijgen in dit probleem, is het eerste deel van het hier gepresenteerde werk gericht op de analyse van vaccin-geïnduceerde plasmacellen (PCs) en -geheugen B cellen (MBCs). Om te begrijpen hoe trypanosoom infecties het verlies van de immunologische geheugencapaciteit veroorzaken, werden homologe en heterologe infecties uitgevoerd. Door infectiemodellen te combineren, konden we aantonen dat terwijl VSG-vaccinatie zelf een beschermende antilichaam gemedieerde respons kan induceren tegen een homologe infectie, blootstelling aan een heterologe variant niet alleen aanleiding geeft tot een succesvolle infectie, maar ook resulteert in het verlies van beschermende responsen tegen eerdere VSGs. Vervolgens werd de analyse van het antilichaamrepertoire uitgevoerd met behulp van V(D)J single-cell RNA sequencing (scRNAseq), en van VSG-gevaccineerde muizen die werden blootgesteld aan een homologe of heterologe infectie. De resultaten tonen aan dat infecties in de heterologe challenge groep een overvloed aan IgM's teweeg brachten, wat wijst op de inductie van een poly-reactieve respons. Er werden echter beperkingen waargenomen in de identificatie van gepaarde clonotypes, waarbij zowel de sequentie van de zware keten van het antilichaam als de lichte keten kon worden bekomen voor individuele B-cellen. Desondanks tonen de gegevens aan dat de muizen die beschermd waren tegen een homologe uitdaging, een meer divers repertoire van clonotypen hadden, indicatief voor het optreden van somatische hypermutatie (SHM) en class-switch recombinatie (CSR), en dit in vergelijking met muizen die een actieve infectie ondergingen na te zijn blootgesteld aan een heterologe infectie. In het laatste hoofdstuk van dit werk werd het effect geanalyseerd van een zeer specifieke vaccinatiestrategie, gericht tegen een van de belangrijkste gesecreteerde eiwitten van *T. b. brucei*, namelijk pyruvaat kinase (*TbPYK*). Een vaccinatie van muizen met recombinant *TbPYK* resulteerde in een verbeterde controle van parasitemia tijdens de vroege fase van de infectie. Dit resultaat leidde tot een scRNAseq analyse met een focus op 'germinal center' (GC) B-cellen, PCs en MBCs. De belangrijkste bevinding hierbij was dat mock-gevaccineerde muizen, met hoge parasitemia, een kenmerkende genexpressie hadden die wijst op polyclonale B-celactivering. De met *TbPYK* gevaccineerde groep met lage parasitemia had daarentegen een zeer matig genexpressieprofiel. Ten slotte slaagden ook in deze setting gevaccineerde geïnfecteerde muizen er niet in om MBC's op te bouwen en geheugen reacties op te roepen. Bijgevolg was het gunstige effect van de *TbPYK*-vaccinatie van korte duur.