



Prof. dr. H. Nauwynck  
Faculteit Diergeneeskunde, UGent

### **Leden examencommissie**

---

Prof. dr. P. Deprez, UGent  
Voorzitter van de examencommissie

Prof. dr. H. Favoreel  
Faculteit Diergeneeskunde, UGent

Prof. dr. F. Pasmans  
Faculteit Diergeneeskunde, UGent

Prof. dr. B. Verhasselt  
Faculteit Geneeskunde, UGent

Prof. dr. L. Gillet  
Faculté de Médecine Vétérinaire, ULiège

Dr. K. Laval  
Department of Molecular Biology,  
Princeton University

Dr. T. Picavet  
DBP Veterinary Services

Ir. Brigitte Cay  
Sciensano

### **Curriculum Vitae**

---

Jolien Van Cleemput werd geboren in Sint-Niklaas op 17 mei 1990. In 2008 behaalde zij het getuigschrift van hoger secundair onderwijs aan de Onze-Lieve-Vrouw-Presentatie te Sint-Niklaas in de richting Grieks-Wiskunde. Datzelfde jaar startte zij de opleiding diergeneeskunde aan de Universiteit Gent en behaalde in 2014 het diploma “Master in de diergeneeskunde, afstudeerrichting paard” met grootste onderscheiding. Gedurende de bacheloropleiding werd ze uitgenodigd om verschillende onderzoeksprojecten mee te volgen in het ‘topstudentenprogramma’.

Hierbij raakte ze geboeid door onderzoek en samen met haar passie voor paarden zorgde dit ervoor dat ze als masterproef koos voor een onderzoeksproject op equine herpesvirus type 1 (EHV1). Deze thesis werd in 2014 bekroond als “Beste masterproef van optie paard” door de ‘Wetenschappelijke vereniging voor de gezondheid van het paard’ en leidde in 2015 tot een publicatie in ‘Journal of General Virology’. Na het afstuderen als dierenarts startte ze haar doctoraat op de pathogenese van EHV1 onder de supervisie van prof. dr. Nauwynck. Hiervoor kreeg ze de doctoraatsbeurs van het ‘Fonds voor wetenschappelijk onderzoek Vlaanderen’ (FWO). Tijdens haar doctoraat begeleidde ze verschillende masterstudenten en topstudenten tijdens hun thesis en organiseerde ze practica voor de studenten uit optie paard.

### **Waar?**

---

De verdediging vindt plaats op

**Donderdag 6 december 2018 om 17 uur**

Auditorium Hoogbouw (ingang 24)

Faculteit Diergeneeskunde

Universiteit Gent

Salisburylaan 133, Merelbeke

Na de verdediging volgt een receptie in het Museum Morfologie

### **Inschrijven**

---

Indien u de receptie wenst bij te wonen, gelieve in te schrijven vóór 3 december 2018 per e-mail op [jolien.vancleemput@ugent.be](mailto:jolien.vancleemput@ugent.be)

UITNODIGING

OPENBARE VERDEDIGING

The horse's respiratory mucosa,  
airborne pathogens and  
respirable hazards:  
the archetypical trifecta of  
co-evolution

Jolien Van Cleemput

## Samenvatting doctoraat

---

Luchtweg- en ademhalingsproblemen zijn één van de belangrijkste klinische manifestaties bij paarden en hun oorzaak is vaak van multifactoriële aard. In het onderzoek naar luchtwegaandoeningen is het dus van groot belang om zich niet enkel te focussen op luchtwegpathogenen, maar eerder de wisselwerking te bestuderen tussen deze pathogenen, de fysische- en immunologische barrières ter hoogte van het ademhalingsstelsel en inhaleerbare gevaarlijke stoffen. Deze drie factoren hebben elkaar hoogstwaarschijnlijk beïnvloed tijdens de co-evolutie tussen pathogenen en het paard. Daarom kan de drie-eenheid van deze factoren beschouwd worden als het archetypische voorbeeld van co-evolutie. Het is dankzij deze co-evolutie dat vandaag de dag zowel paardenpathogenen als paarden zelf een waaiër aan 'overlevingsstrategieën' hebben ontwikkeld. Het doel van deze thesis was dan ook om de wisselwerking tussen pathogeen-specifieke-, gastheerspecifieke- en omgevingsfactoren te onderzoeken en hoe deze factoren schade aan de luchtwegen kunnen toebrengen en zo het ontstaan van ademhalingsproblemen in gang zetten.

Van al deze luchtwegpathogenen zijn herpesvirussen het schoolvoorbeeld van gastheerspecificiteit. Die gastheerspecificiteit hebben ze verkregen na jarenlange co-evolutie met het paard. Bovendien zijn herpesvirussen tegenwoordig de belangrijkste pathogenen wereldwijd in de paardenindustrie. Daarom werd in deze thesis de nadruk vooral gelegd op equine herpesvirussen. Equine herpesvirus type 1 en 5 (EHV1 en 5) zijn alom aanwezig in de paardenpopulatie maar infecties verlopen meestal asymptomatisch. Niettemin komen virus-geïnduceerde symptomen toch voor in een

klein percentage van geïnfecteerde paarden. Het alphaherpesvirus EHV1 is waarschijnlijk het best gekende en meest gevreesde virus in de paardenindustrie, omdat het virus luchtwegproblemen, abortus, sterfte bij neonatale veulens en centrale zenuwstoornissen veroorzaakt. Ondanks het feit dat reeds vele studies geprobeerd hebben om antivirale therapieën en/of vaccins te ontwikkelen, is EHV1 nog steeds aanwezig in de globale paardenpopulatie. Om deze redenen wilden we in deze thesis meer te weten komen over de interacties tussen EHV1 en zijn gastheer, te beginnen bij de interacties ter hoogte van de intrede- en uitredepoort van het virus: het ademhalingsstelsel van het paard.

Primaire EHV1 infectie in het respiratoir epitheel is beperkt bij gezonde paarden. Dit komt hoogstwaarschijnlijk door de aanwezigheid van specifieke barrières in het respiratoir epitheel. Inderdaad, we vonden dat epitheliale intercellulaire bruggen de belangrijkste barrière vormen tegen een primaire EHV1 infectie. Dit komt omdat EHV1 zich strategisch richt op een basolateraal-gelokaliseerde receptor in het respiratoir epitheel van het paard.

Vervolgens hebben we ontdekt dat Lysomucil<sup>®</sup>-nebulisatie en het inademen van pollen en/of van het mycotoxine deoxynivalenol de epitheliale intercellulaire bruggen kunnen aantasten en zo het respiratoir epitheel van het paard vatbaarder maken voor een EHV1 infectie.

Naast het behouden van een barrièrefunctie dankzij stevige epitheliale intercellulaire bruggen, produceert het respiratoir epitheel ook een repertoire aan antimicrobiële peptiden, waaronder  $\beta$  defensines, om inkomende pathogenen af te weren. We zagen dat hoewel bacteriën en sommige virussen gevoelig waren aan  $\beta$  defensines, het aloude alphaherpesvirus

EHV1 dat niet was dankzij de aanwezigheid van glycoproteïne M in de virale envelop. Bovendien hebben we aangetoond dat EHV1 deze  $\beta$  defensines misbruikt om zijn infectiegraad te verhogen en zijn spreiding in de gastheer te verzekeren.

Het gammaherpesvirus EHV5 won recent aan belang door zijn mogelijke rol in de ontwikkeling van equine multinodulaire pulmonaire fibrose (EMPF). Omdat er slechts weinig gekend is over de pathogenese van EHV5 in het paard, hebben we geprobeerd om enkele 'sleutelstappen' in deze pathogenese te achterhalen. We bewezen dat het gammaherpesvirus EHV5 een compleet andere pathogenese vertoont in vergelijking met EHV1. In plaats van eerst te vermeerderen in het gecilieerd respiratoir epitheel, richt EHV5 zich meteen op T en B lymphocyten voor de virale spreiding en instandhouding binnenin de gastheer. EHV5 kan eveneens alveolaire epitheelcellen uit de long rechtstreeks infecteren. De rol van het virus in de ontwikkeling van EMPF blijft voorlopig onduidelijk.