

Uitnodiging openbare verdediging

MIGRATION and DISTRIBUTION of SYSTEMICALLY INJECTED MONONUCLEAR PHAGOCYTES in TUMOR-BEARING MICE

FRANCIS COMBES

PROMOTOREN Prof. dr. N.N. Sanders & Prof. dr. E. Meyer

Curriculum Vitae

Francis Combes behaalde in 2006 een master in de Audiovisuele Kunst, optie Animatiefilm. Na een tweetal jaren te hebben gewerkt als animatiefilmmaker vatte hij alsnog een opleiding Diergeneeskunde aan. Na de bacheloropleiding ontving Francis het certificaat van "Top Student in Veterinary Medicine" en in 2015 behaalde hij met grote onderscheiding een master in de Diergeneeskunde, optie onderzoek. Dankzij het Fonds Wetenschappelijk Onderzoek (FWO) Vlaanderen kon Francis zijn wetenschappelijk interesse verder uitbouwen in het kader van een doctoraatsonderzoek in het labo voor genterapie aan de faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Gent. Tijdens zijn doctoraat nam hij actief deel aan meerdere nationale en internationale congressen. In het kader van een langdurig wetenschappelijk verblijf (FWO) voerde Francis eveneens 3 maanden experimenten uit in de Norwegian University of Science and Technology in Trondheim, Noorwegen. Francis Combes is auteur of medeauteur van meerdere wetenschappelijke publicaties.

Openbare verdediging

De verdediging vindt plaats op woensdag 11 december 2019 om 17 uur. Na de verdediging volgt een korte receptie.

Campus Rommelaere, Auditorium 1.39
Albert Baertsoenkaai 3, Gent

Indien u de receptie wenst bij te wonen, gelieve in te schrijven vóór 4 december 2019 per e-mail op Francis.Combes@UGent.be

Examencommissie

Prof. dr. R. Ducatelle
Voorzitter van de examencommissie

Prof. dr. H. Favoreel
Faculteit Diergeneeskunde, UGent

Prof. dr. W. De Spiegelaere
Faculteit Diergeneeskunde, UGent

Prof. dr. K. Raemdonck
Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, UGent

Prof. dr. E. Smits
Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, UA

Dr. S. Hak
Faculty of Medicine and Health Sciences, NTNU

Samenvatting proefschrift

Kankergeneesmiddelen interageren vaak met gezond weefsel waardoor neveneffecten ontstaan. Bijgevolg worden kankerbehandelingen in suboptimale dosissen toegediend uit veiligheidsoverwegingen. Om dit probleem aan te kaarten wordt er getracht om geneesmiddelen meer gericht af te leveren bij hun doelwit zodat contact met gezond weefsel wordt beperkt en er een hogere dosis kan worden toegediend. Dit kan gemakkelijk worden bereikt door injectie in de tumor maar wanneer de kanker reeds is uitgezaaid naar andere organen zal het geneesmiddel moeten worden toegediend via de bloedbaan.

De strategie beschreven in dit proefschrift is gebaseerd op de observatie dat de meeste tumoren zich manifesteren met een zekere graad van ontsteking. Deze ontsteking zorgt op haar beurt voor een constante aanvoer van witte bloedcellen in het tumorweefsel. Zoals paarden van Troje, kunnen deze immuuncellen bijgevolg potentieel gebruikt worden om geneesmiddelen gericht af te leveren in tumoren.

Hoofdstuk I van dit proefschrift beschrijft in welke mate verschillende soorten immuuncellen opstapelen in borstkankertumoren van muizen nadat ze werden geïnjecteerd in de bloedbaan. De bevindingen uit deze studie tonen aan dat levende en dode cellen ongeacht hun celtype in gelijke mate opstapelen in tumoren. Eveneens werden de meeste geïnjecteerde cellen gedetecteerd in grotere organen zoals de longen, de lever en de milt van tumormuizen. Bijgevolg kunnen we stellen dat immuuncellen op een niet-specifieke manier terecht komen in tumoren tijdens de eerste dagen na injectie en dat ongewenste opstapeling in grotere organen een belangrijke drempel vormt in deze strategie.

In **hoofdstuk II** werd vooropgesteld dat endogene immuuncellen mogelijks concurreren met geïnjecteerde immuuncellen voor aanhechtingsplaatsen in de bloedvaten van tumoren. Dit zou verschillen in tumormigratiecapaciteit tussen celtypes kunnen verbergen. Om dit te onderzoeken werden immuuncellen geïnjecteerd in muizen waarvan de endogene immuuncellen werden verwijderd. De resultaten in deze experimenten tonen aan dat dergelijke strategie leidt tot een hogere opstapeling van geïnjecteerde immuuncellen in tumoren. Bijkomend werd via geavanceerde microscopie aangetoond dat de verhoogde opstapeling grotendeels toe te schrijven valt aan een langere aanwezigheid van geïnjecteerde immuuncellen in het bloed. Echter, ongewenste opstapeling van geïnjecteerde immuuncellen in grotere organen blijft een probleem vormen.

Hoofdstuk III beschrijft de eerste stadia van de ontwikkeling van een genetische schakelaar. Immuuncellen die de tumor binnendringen veranderen onder invloed van lokale stoffen in de tumor. Deze verandering vormt de basis van een schakelaar die een therapeutisch stukje DNA in de geïnjecteerde immuuncellen aan of uit kan zetten waardoor de beoogde productie van een DNA-gebaseerd geneesmiddel enkel in de tumor plaatsvindt. Met deze aanpak vormt de opstapeling van immuuncellen in ongewenste organen bijgevolg geen probleem meer.