

**UITNODIGING
OPENBARE VERDEDIGING**
Evaluation of different innovative bacterins against
Mycoplasma hyopneumoniae

PROMOTOREN
Prof. dr. Dominiek Maes
Prof. dr. Freddy Haesebrouck
Dr. Filip Boyen

Anneleen Matthijs
Donderdag 12 december 2019

Faculteit Diergeneeskunde, UGent

Curriculum Vitae

Anneleen Matthijs werd geboren op 16 januari 1991 in Dendermonde. Na het beëindigen van het secundair onderwijs, richting Latijn-Wetenschappen, begon ze in 2009 met de studies Diergeneeskunde aan de Universiteit Gent. In 2015 studeerde ze af als dierenarts (optie Varken, Pluimvee en Konijn) met grote onderscheiding. Direct daarna trad ze in dienst als doctoraatsbursaal op het Europees Horizon 2020 project SAPHIR (Strengthening Animal Production and Health through the Immune Response) op de Vakgroep Voortplanting, Verloskunde en Bedrijfsdiergeneeskunde aan de Faculteit Diergeneeskunde, UGent. Het onderzoek gebeurde in samenwerking met de vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten van de Faculteit Diergeneeskunde. Ze legde zich toe op de ontwikkeling van innovatieve vaccins tegen *Mycoplasma hyopneumoniae* bij varkens. Naast haar onderzoek was ze betrokken in onderwijsactiviteiten voor 2^{de} en 3^{de} masterstudenten Diergeneeskunde en voerde ze bedrijfsbezoeken uit voor de Buitenpraktijk Varken. In 2017 startte ze met het postgraduaat programma Vakdierenarts Varken aan de UGent, wat ze in 2019 afrondde met grote onderscheiding.

Anneleen Matthijs is (co)-auteur van meerdere publicaties in nationale en internationale wetenschappelijke tijdschriften en presenteerde haar werk op verschillende (inter)nationale congressen.

Waar?

De verdediging vindt plaats op
donderdag 12 december 2019 om 17u

Kliniekauditorium B – ingang 12
Faculteit Diergeneeskunde
Universiteit Gent, Campus Merelbeke
Salisburylaan 133, Merelbeke

Na de verdediging volgt een korte receptie.

Inschrijven

Indien u de receptie wenst bij te wonen, gelieve in te schrijven vóór 4 december 2019 via het tel. nr. 0498.81.02.75
of per e-mail op Anneleen.Matthijs@UGent.be.

Leden examencommissie

Prof. dr. Hans Nauwynck
Voorzitter van de examencommissie, Vakgroep Virologie,
Parasitologie en Immunologie, Faculteit Diergeneeskunde, UGent

Dr. Bart Pardon
Vakgroep Inwendige Ziekten Grote Huisdieren,
Faculteit Diergeneeskunde, UGent

Dr. Bert Devriendt
Vakgroep Virologie, Parasitologie en Immunologie,
Faculteit Diergeneeskunde, UGent

Mevr. Tamara Vandersmissen
Dierenarts Gezondheidszorg Varkens,
Dierengezondheidszorg (DGZ) Vlaanderen, Torhout

Prof. dr. Joachim Frey
Institute of Veterinary Bacteriology,
Vetsuisse Faculty, Zwitserland

Samenvatting proefschrift

Mycoplasma hyopneumoniae (*M. hyopneumoniae*) is het primaire agens van enzoötische pneumonie bij varkens en speelt een voorname rol in het porcien respiratoir ziektecomplex. Infecties met *M. hyopneumoniae* veroorzaken wereldwijd immense economische verliezen in de varkenshouderij, mede door een slechtere dagelijkse groei, hogere voederconversie en een verhoogd medicatiegebruik.

Vaccinatie met commerciële bacterin vaccins wordt wereldwijd toegepast om *M. hyopneumoniae* te bestrijden. Deze vaccins zijn meestal geformuleerd met de laagvirulente J stam en adjuvantia zoals aluminium hydroxide, carbomeer, minerale olie of biodegradeerbare olie. Hoewel vaccinatie op veel bedrijven rendabel is, kunnen de huidig beschikbare vaccins kolonisatie en transmissie van de kiem niet voorkomen, en bieden ze slechts gedeeltelijke bescherming tegen klinische symptomen en longletsels. Onderzoek naar nieuwe *M. hyopneumoniae* vaccins die de uitkomst van vaccinatie kunnen verbeteren, is voortdurend aan de gang, maar tot dusver kon nog geen grote vooruitgang geboekt worden.

Dit proefschrift had daarom als doel om nieuwe *M. hyopneumoniae* bacterin vaccins geformuleerd met de hoog virulente stam F7.2C en verschillende adjuvans combinaties te karakteriseren in termen van veiligheid, opgewekte immuun responsen en mate van bescherming na experimentele infectie in varkens.

In een eerste studie werden de veiligheid en de opgewekte immuunresponsen onderzocht van vijf experimentele *M. hyopneumoniae* bacterin formulaties na parenterale toediening in varkens. Deze waren een kationische liposoom formulatie met STING ligand c-di-AMP (Lipo_AMP), een kationische liposoom formulatie met Toll-like receptor (TLR) liganden 1/2, 7 en 9 (TLR-liganden; Lipo_TLR), een PLGA micropartikel formulatie met TLR liganden (PLGA_TLR), een squaleen-in-water formulatie met TLR-liganden (SWE_TLR) en een kationische liposoom formulatie met de Mincle agonist trehalose 6,6-dibehenaat (Lipo_DDA:TDB). Alle formulaties scoorden goed qua veiligheid, behalve de formulatie Lipo_DDA:TDB welke een ernstige en langdurige lokale reactie veroorzaakte na intradermale toediening. Lipo_AMP induceerde een sterke serumantistoffen en CD8⁺ T cel respons, terwijl formulatie Lipo_TLR slechts een matige serumantistoffen respons opwekte. Formulatie PLGA_TLR daarentegen, was de enige formulatie die een degelijke T helper (Th) 17 respons induceerde. Formulatie SWE_TLR induceerde een sterke Th1 respons en matige serumantistoffen en CD8⁺ T cel responsen. De Lipo_DDA:TDB formulatie kon robuuste serumantistoffen, Th1 cel en CD8⁺ T cel responsen opwekken. Daarnaast werd een transcriptoom gebaseerde 'systems immunology' techniek, die gebruikt maakt van 'blood transcriptional modules' (BTM), succesvol aangepast van de mens naar het varken. Met deze techniek konden vroege 'immune signatures' die correleren met adaptieve immuniteit geïdentificeerd worden in het bloed na vaccinatie. Deze techniek is bijgevolg een handige tool voor een rationeler ontwerp van doeltreffende vaccins bij varkens.

Vanwege hun vermogen om robuuste Th1, Th17 en CD8⁺ T cel responsen te induceren, welke een belangrijke rol zouden spelen in de bescherming tegen *M. hyopneumoniae* infecties, werden formulaties Lipo_DDA:TDB, PLGA_TLR en SWE_TLR verder getest in een vaccinatie-challenge studie. Alle drie de formulaties waren in staat om de klinische symptomen, longletsels en *M. hyopneumoniae* DNA load in longspoelsel sterk te doen verminderen. De beste resultaten werden bekomen met de SWE_TLR formulatie.

Door het onderzoek uitgevoerd in dit proefschrift konden veelbelovende innovatieve *M. hyopneumoniae* vaccin kandidaten naar voren geschoven worden. Verder onderzoek is nodig om de bekomen resultaten te bevestigen onder veldomstandigheden en om het beschermend effect van de experimentele bacterins te vergelijken met de commercieel beschikbare *M. hyopneumoniae* vaccins. Daarnaast zijn er extra studies nodig om na te gaan in welke mate de vaccin stam en elk individueel bestanddeel van het adjuvans bijdragen tot het induceren van een immuunrespons en de daaruit volgende bescherming. Toekomstige studies zouden zich ook kunnen toeleveren op alternatieve toedieningswijzen zoals de mucosale toediening van de geteste experimentele bacterins.