

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

## **Emile Clappaert**

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

Titel van het proefschrift:

**Dendritic cell-based cancer immunotherapy: increasing intratumoral dendritic cell abundance and potential for vaccination**

### **Curriculum vitae**

Emile Clappaert studeerde af als Master in de Biologie aan de KU Leuven in 2017, waarna hij in 2018 startte in het BCIM aan de VUB als assistierend academisch personeel. Tijdens zijn onderzoek bestudeerde hij het gebruik van dendritische cellen als immuuntherapie bij kanker en ontdekte een dendritische cel subpopulatie dat immuuntolerantie induceert, wat resulteerde in een onderzoeksartikel als eerste auteur. Naast drie andere samenwerkingen als co-auteur, publiceerde hij een review over het potentieel van andere immuuncellen als immuuntherapie. Hij begeleidde twee masterstudenten en twee bachelorstudenten. Als assistent organiseerde en gaf hij meerdere practica, research rotations, lezingen en workshops binnen BCIM voor zowel studenten als een breed publiek en zetelde in zowel de facultaire onderwijscommissie als de departementale opleidingsraad van 2020 t.e.m. 2022.

Promotoren:

**Prof. dr. ir. Damya Laoui (VUB)**

**Prof. dr. ir. Jo Van Ginderachter (VUB)**

De verdediging heeft plaats op

**Vrijdag 15 december 2023 om 16u in de Groene Zaal (U-Residence)**

De verdediging kan ook online gevolgd worden via: [Klik hier](#)

### **Samenstelling van de jury**

Prof. dr. ir. Wim Versées (VUB, voorzitter)

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

Prof. dr. Kim De Veirman (VUB)

Prof. dr. Evelien Smits (UAntwerpen)

Dr. Barbara Maier (Austrian Academy of Sciences, Oostenrijk)

### **Abstract van het doctoraatsonderzoek**

Elk jaar heeft het krijgen van een kankerdiagnose een grote impact op miljoenen mensen. Hoewel vooruitstrevende therapeutische inzichten de overlevingskansen van kankerpatiënten verhoogden, lijden nog vele mensen aan herval en uitzaaiingen. Voor veel patiënten blijft chemotherapie de standaardbehandeling, met ernstige bijwerkingen en zonder garantie op succes. Er is dus nood aan meer efficiënte therapieën met minder bijwerkingen. Het antwoord hierop zou zich in het lichaam van de patiënt kunnen bevinden, zelfs binnenin de tumor. De tumor micro-omgeving is samengesteld uit kankercellen, maar ook uit immuuncellen, waaronder kanker-dodende T cellen. De hoeveelheid en activiteit van T cellen kan worden verhoogd via het aanleveren van tumor antigenen met behulp van de meest gespecialiseerde antigeen-presenterende immuuncel: tumor-geassocieerde conventionele dendritische cellen (TAcDC). TAcDC werden al als kankervaccin gebruikt in muizen, met een lagere tumorgroei in huid- en longkanker tot gevolg. Maar deze resultaten werden behaald in kankermodellen die een sterk kunstmatig antigeen bevatten, wat leidde tot een makkelijkere herkenning van de kankercellen.

In deze doctoraatsthesis onderzochten we het therapeutisch potentieel van TAcDCs als vaccin en als celtherapie in het agressieve muizenborstkankermodel E0771, dat geen artificiële antigenen tot expressie brengt. De TAcDC konden het immuunsysteem succesvol bewapenen tegen E0771 in een vaccinatie, maar vertoonden geen effect wanneer ze als celtherapie werden gebruikt. Combinaties met gekende immunotherapieën verbeterden het resultaat niet. Verrassend genoeg vonden we dat een subtype van TAcDC, de TAcDC1, een succesvolle immunotherapie tegenwerkten, wat vragen rijst rond de rol van deze TAcDC1 in kanker.

Het zeer lage aantal TAcDC in E0771 is een belangrijk hindernis in TAcDC onderzoek. Daartoe kon de groeifactor Flt3L tot oplossing dienen, een molecule dat TAcDC aantallen in E0771 significant doet toenemen, maar verwonderlijk zonder een verminderde tumorgroei in muizen. Na een diepgaande analyse werd de aanwezigheid aangetoond van een nieuwe TAcDC subpopulatie in Flt3L-behandelde muizen in meerdere kankermodellen, de 'CD81<sup>+</sup> migratorische cDC1s'. Verder onderzoek toonde aan dat deze nieuwe subpopulatie in E0771 'regulatorische T cellen' kan induceren, een celtype dat tumoren ondersteunt. Dit toont aan dat het gebruik van Flt3L als kankertherapie een werkende immuunrespons potentieel kan tegenwerken.

Samengevat heeft mijn thesis bijgedragen tot de kennis over de heterogeniteit van TAcDCs in een preklinisch borstkankermodel en hun potentiële toepassing als celtherapie. Mijn werk demonstreerde ook dat het tegengaan van lage TAcDC aantallen in de tumor met Flt3L niet zonder gevolgen is en dringt aan op een voorzichtige overweging voordat Flt3L in de kliniek wordt gebruikt.