

De Onderzoeksgroep  
Organische Chemie

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

## Julie Heremans

ter behaling van de graad van Doctor in de Wetenschappen

Titel van het proefschrift:

### Development and molecular imaging of peptide-based hydrogels for controlled drug delivery

Promotoren:

Prof. dr. Steven Ballet  
Prof. dr. Charlotte Martin  
Prof. dr. Sophie Hernot  
Prof. dr. Vicky Caveliers

De verdediging heeft plaats op

Woensdag 19 juni 2024 om 17u in  
promotiezaal D.2.01

Samenstelling van de jury

Prof. dr. Charles Van der Henst (VUB, voorzitter)  
Prof. dr. Mike Sleutel (VUB, secretaris)  
Prof. dr. Nick Devoogdt (VUB)  
Prof. dr. Sandra Van Vlierberghe (UGent)  
Prof. dr. Gilles Subra (Université de Montpellier, FR)

### Curriculum vitae

Julie Heremans (° 1996) behaalde in 2019 haar masterdiploma in geneesmiddelenontwikkeling (Farmaceutische Wetenschappen) aan de KU Leuven. Vervolgens startte ze haar doctoraat bij de onderzoeksgroep Organische Chemie, in samenwerking met de Molecular Imaging and Therapy groep (VUB). Haar onderzoek leidde tot twee publicaties als eerste auteur. Ze presenteerde haar werk ook op nationale en internationale conferenties en bijeenkomsten, en ontving een prijs voor haar posterpresentatie op EPS in Sitges (2022). Tijdens haar doctoraat begeleidde Julie tevens drie masterstudenten en één bachelorstudent.

### Abstract van het doctoraatsonderzoek

De geleidelijke afgifte van een geneesmiddel door middel van een gecontroleerd toedieningssysteem leidt tot een betere therapeutische controle met verminderde bijwerkingen. Dit is een enorme meerwaarde bij de behandeling van chronische ziekten. Hydrogelen gemaakt van zelf-assemblerende peptiden zijn voor dit doel bijzonder interessant, gezien hun fysische eigenschappen, milde gelering procedure, en veelzijdigheid. Hoewel onderzoek naar hydrogel-vormende amfipatische peptiden onze inzichten hiervan al sterk heeft verbeterd, is hun gedrag in een biologische (*in vivo*) omgeving en hun geneesmiddelaafgifte capaciteit nog niet volledig begrepen. De Ballet groep heeft een kort amfipatisch hexapeptide H-FQFQFK-NH<sub>2</sub> (H6) ontwikkeld, dat na gelering en encapsulatie van pijnstillende moleculen een verlengd pijnstillend effect vertoonde na subcutane injectie in muizen. Het doel van dit werk was om zijn geneesmiddelaafgifte verder te begrijpen en te verbeteren. Hierbij werden verschillende cargo's gebruikt, zoals lineaire en cyclische peptiden, maar ook een enkel-domein antilichaam (nanobody). Na structurele karakterisatie van de hydrogelen en *in vitro* geneesmiddelaafgifte studies werd ook de hydrogel stabiliteit en geneesmiddelaafgifte in een biologische omgeving onderzocht, via *in vivo* imaging technieken. Als laatste werden mogelijke therapeutische toepassingen verkend. Met het oog op meer intermoleculaire interacties werd een verlenging van de hydrogelator lengte toegepast.

Het 12-meer H-FQFQFKFQFQFK-NH<sub>2</sub> (H12) resulteerde in een zwakkere gel, maar met een aanzienlijk verbeterde *in vivo* stabiliteit, wat leidde tot een langzamere geneesmiddelaafgifte. Verdere optimalisatie van zijn polariteit leverde H-KFQFQFKFQFQFK-NH<sub>2</sub> (H12-KK) op, een analoog met een betere balans tussen *in vivo* stabiliteit en biologische afbreekbaarheid, wat de weg opent voor toekomstige geneesmiddelaafgifte studies. In een poging om cargo-peptide vezel interacties te verkennen werden cargo analoga gemaakt en getest, die toonden dat hydrofobe en elektrostatische interacties zorgen voor een sterkere cargoretentie in het hydrogel netwerk. In het vooruitzicht van therapeutische doeleinden kon de korte circulatietijd van een nanobody checkpoint-inhibitor worden verlengd via ons hydrogel platform. Bovendien toonde de hydrogel in de context van pijnbehandeling potentieel om de gunstige effecten van de bifunctionele opioïden KGFF09 en KGNOP01 verder te verbeteren. Hoewel bovenstaande resultaten het potentieel van een hydrogel-gebaseerde geneesmiddelaafgifte in kanker immunotherapie en chronische pijn behandeling suggereren, zijn verdere farmacokinetiek en therapie studies noodzakelijk.

Samengevat werd aangetoond dat een brede reeks cargo's kan vrijgegeven worden uit onze peptide hydrogelen, waarbij zowel hydrogel als cargo eigenschappen bepalend zijn in het geneesmiddelaafgifte gedrag. Naast een verlengde hydrogelator lengte kan het verder onderzoeken en nastreven van verhoogde cargo-peptide vezel interacties een toekomstige strategie zijn om de geneesmiddelaafgifte profielen verder te optimaliseren.