

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

Magdalena Kolata

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

Titel van het proefschrift:

The role of chaperone-usher adhesins in colorectal cancer associated *E.coli*

Promotor:

Prof. dr. Han Remaut (VUB)

De verdediging heeft plaats op

Donderdag 4 juli 2024 om 16u in I.2.01

De verdediging kan ook online gevolgd worden via:

<https://tinyurl.com/es2fztd2>

Samenstelling van de jury

Prof. dr. ir. Damya Laoui (VUB, voorzitter)

Prof. dr. Joris Messens (VUB, secretaris)

Prof. dr. Luc Leyns (VUB)

Prof. dr. Colinda Scheele (KULeuven)

Prof. dr. Christophe Beloin (Institut Pasteur, Frankrijk)

Curriculum vitae

Magdalena Kolata studeerde Moleculaire Biotechnologie en Technische Biochemie aan de Lodz Technische Universiteit in Polen. Ze voerde haar masterproefproject uit aan de Lille 1 Universiteit – Wetenschap en Technologie in Frankrijk. In 2016 startte ze haar doctoraat onder supervisie van Professor Dr. Han Remaut aan het VIB-VUB Center for Structural Biology. Tijdens haar promotieonderzoek begeleidde zij een masterscriptiestudente, drie bachelorstudenten en organiseerde zij praktijklessen voor masterstudenten. Haar wetenschappelijke prestaties omvatten onder meer het winnen van een flashtalkprijs op een internationale workshop, het bijdragen aan een hoofdstuk in een boek en een eerste auteursartikel dat momenteel wordt herzien.

Abstract van het doctoraatsonderzoek

Dikkedarmkanker (DDK) is wereldwijd de derde belangrijkste oorzaak van kankergerelateerde sterfgevallen, en recent tekent zich ook een opvallende toename af van DDK in de jongere populatie (<50 jaar). Opkomend onderzoek duidt op de ingewikkelde rol van bacteriën in het ontstaan en de progressie van de ziekte. In het bijzonder de rol van *pks*-positieve *E. coli* stammen krijgt hierin veel aandacht. Deze stammen bevatten het *pks*-eiland dat instaat voor de productie van colibactine, een genotoxine dat dubbelstrengige DNA-breuken veroorzaakt, die bij herstel leiden tot somatische mutaties. DDK-patiënten vertonen een verhoogde aanwezigheid van *pks*+ en adherent-invasieve *E. coli* (AIEC) in hun darmen, alsook een verhoogde frequentie van *pks*-geïnduceerde mutatieprofielen.

Dit werk onderzoekt het belang van *E. coli* adhesines in DDK-gerelateerde AIEC stammen, daar *pks*-geïnduceerde weefselschade een direct contact vereist tussen bacterie en darmcel. Voor pathogene *E. coli* stammen vormt aanhechting via chaperone-usher pili (CUP) doorgaans een essentieel onderdeel van de kolonisatie van de gastheer. CUP-systemen vertonen een hoge genotypische diversiteit, waarbij *E. coli*-stammen naar schatting 50 verschillende CUP-genclusters bezitten die zich richten op verschillende glycaan- of eiwitreceptoren. Om de adhesive determinanten van DDK-geassocieerde *E. coli* te identificeren, werden *E. coli*-stammen geïsoleerd en gekarakteriseerd uit patiënten met dikkedarmkanker. Genoomanalyse onthulde dat eerder beschreven vermeende AIEC-biomarkers specifiek zijn voor de B2-fylogroep eerder dan voor het AIEC-pathotype. De aanwezigheid van andere virulentiefactoren varieerde tussen de stammen, wat wijst op heterogeniteit in DDK-geassocieerde *E. coli*.

In een tweede studie werd gewerkt aan de ontwikkeling van een nieuwe methodologie op basis van faagdisplaytechnologie voor een grootschalige functie-annotatie van het *E. coli* piloom, bestaande uit 80 verschillende CUP-adhesinen. Deze aanpak maakt een parallele karakterisering van de diverse CUP-adhesinen mogelijk, waardoor de weg wordt vrijgemaakt voor een alomvattend begrip van hun biologische rol in infectieziekten.

Op basis van de moleculaire kennis rond hun receptor profielen onderzochten we het belang van de type 1 en F9 pili in een transgeen muismodel (Zeb2) dat aanleiding geeft tot microbiëel geïnduceerde dikkedarmkankers. Hierbij werd aangetoond dat de type 1 en F9 adhesines FimH en FmlH een essentiële rol vervullen bij de progressie van DDK door *pks*+ AIEC stammen. Het gebruik van een farmacologische FimH-remmer belemmert de bacteriële adhesie en verzwakt de progressie van DDK. Deze verschillende studies tonen het potentieel van anti-adhesieve strategieën als effectieve hulpmiddelen tegen pathogene *E. coli* door zich te richten op de CUP-adhesines om de progressie en mogelijk het ontstaan van DDK te onderdrukken, vooral bij patiënten met een verhoogd risicoprofiel.