

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

Anke Breine

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

Titel van het proefschrift:

Tackling superbugs: Development of novel strategies to target the human pathogen *Acinetobacter baumannii*

Curriculum vitae

Anke Breine behaalde de graad van Master of Science in de Bio-ingenieurswetenschappen: Cell and Gene Biotechnology aan de Vrije Universiteit Brussel in 2019. Daarna startte ze haar doctoraat in het VIB-VUB Centrum voor Structurele Biologie met een FWO-SB beurs. Tijdens haar doctoraat presenteerde Anke haar werk op verschillende nationale en internationale conferenties. Haar onderzoek resulteerde in een patent en twee eerste-auteur publicaties, terwijl ze ook bijdroeg aan vier andere publicaties als co-auteur. Tot slot begeleidde ze drie masterthesis-studenten en begeleidde ze practica voor bachelorstudenten.

Promotoren:

Prof. dr. Charles Van der Henst

Prof. dr. Han Remaut

De verdediging heeft plaats op

Vrijdag 4 oktober 2024 om 16u in
auditorium D.0.08

Samenstelling van de jury

Prof. dr. ir. Eveline Peeters (VUB, voorzitter)

Prof. dr. Anastassia Vorobieva (VUB, secretaris)

Prof. dr. Kim Roelants (VUB)

Prof. dr. Thomas Demuyser (UAntwerpen)

Prof. dr. Paul Higgins (Universiteit van Keulen,
Duitsland)

Abstract van het doctoraatsonderzoek

De opkomst van drugresistente bacteriën maakt ziekten die ooit behandelbaar waren, opnieuw dodelijk. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hebben een lijst opgesteld van kritieke pathogenen waarvoor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen prioriteit moet krijgen. Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii* (CRAb) staat bovenaan deze lijst. *A. baumannii* is een humaan pathogeen met een gevaarlijke combinatie van eigenschappen: (i) de gemakkelijke verwerving van drugresistentiegenen, (ii) het vermogen om resistent te zijn tegen ontsmettingsmiddelen en om langdurige perioden van uitdroging te overleven. Door deze combinatie kan *A. baumannii* goed gedijen in klinische omgevingen. Bovendien zijn *A. baumannii* isolaten zeer divers, wat het erg moeilijk maakt om nieuwe medicijnen te ontwikkelen.

Het doel van dit doctoraatsonderzoek was het ontdekken en karakteriseren van nieuwe (bio)moleculen tegen *A. baumannii* voor de ontwikkeling van doelgerichte therapeutica of diagnostische hulpmiddelen. Om dit te bereiken werden drie methodes gebruikt.

Ten eerste identificeerden we via een screen van een chemische bibliotheek HDC1, een van harmine afgeleide compound die de groei van 43 klinische *A. baumannii*-stammen remt, waaronder 40 isolaten die resistent zijn tegen carbapenem antibiotica.

Ten tweede gebruikten we een op nanobodies gebaseerde aanpak om *A. baumannii* aan te pakken. We genereerden een nanobodybibliotheek gericht op het volledige celoppervlak van de bacterie. Het screenen van deze bibliotheek leidde tot de ontdekking van NbH7. Dit nanobody bindt op *A. baumannii* en op enkele andere *Acinetobacter*-soorten, maar niet op *E. coli* of *K. pneumoniae*. We ontdekten ook dat NbH7 bindt op Omp25, een geconserveerd buitenmembraaneiwit, wat het potentieel van NbH7 als diagnostisch hulpmiddel versterkt.

Als laatste toonden we aan dat een peptide gebaseerd op een deel van een nanobody, soms beter kan binden op levende *A. baumannii* cellen dan het nanobody zelf. Dit bevestigde dat dit peptide het minimale bindingselement is dat nodig is voor binding.

Samengevat leidde dit doctoraatsonderzoek tot de ontdekking van drie nieuwe (bio)moleculen tegen *A. baumannii*. Het nanobody heeft een groot potentieel voor ontwikkeling als diagnostisch of therapeutisch hulpmiddel. Daarom biedt dit onderzoek een proof-of-concept voor de ontwikkeling van hulpmiddelen om andere problematische ziekteverwekkers aan te pakken.