

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

## Mohamed Amer Musrati

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

Titel van het proefschrift:

**The impact of infection on Kupffer cell fate and function**

### Curriculum vitae

Promotoren:

**Prof. dr. ir. Jo Van Ginderachter**

**Prof. dr. ir. Kiavash Movahedi**

De verdediging heeft plaats op

**Woensdag 22 januari 2025 om  
15u30 in auditorium I.O.01**

**Samenstelling van de jury**

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

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

Prof. dr. Leonardus van Grunsven (VUB)

Prof. dr. Andreas Schlitzer  
(Universität Bonn, DE)

Prof. dr. Alexandre Boissonnas  
(Sorbonne Université, FR)

Mohamed Musrati behaalde zijn bachelordiploma in biologische wetenschappen en bio-ingenieurswetenschappen cum laude aan de Internationale Universiteit van Sarajevo, Bosnië en Herzegovina. Vervolgens behaalde hij met grote onderscheiding zijn masterdiploma in Moleculaire Biologie aan het gezamenlijke programma van de VUB, KU Leuven en de Universiteit van Antwerpen, in België. Zijn masteronderzoek richtte zich op het bestuderen van myeloïde cellen tijdens leverontstekingen. Vervolgens deed hij doctoraat met als focus het onderzoek naar de rol van hepatische macrofagen tijdens infectie. Mohamed heeft ook een postgraduaal certificaat in medisch onderwijs (PGCertMedEd) van de Universiteit van Dundee, Verenigd Koninkrijk. Zijn onderzoeksgebieden zijn infectieuze ziektes en leverimmunologie, met een focus op myeloïde cellen.

### Abstract van het doctoraatsonderzoek

Macrofagen zijn versatiele cellen die aanwezig zijn in de meeste organen. De meeste weefsel-residente macrofagen komen prenataal tot stand, en blijven tijdens het leven behouden door verschillende mechanismen, van zelf-vernieuwing tot aanvulling door monocyten. Behoud van weefsel-residente macrofaagidentiteit vereist een continue blootstelling aan lokale signalen van de micro-omgeving en interacties met cellulaire componenten in de niche. Gebeurtenissen die verstoringen van de basale fysiologische condities veroorzaken, zoals inflammatie, kunnen dus interfereren met deze regulatoire circuits en de macrofaagidentiteit en functie veranderen. Recente studies toonden dat pathogenen langdurige effecten kunnen hebben op weefsel-residente macrofagen. Dit fenomeen, “trained immunity” genaamd, kan de macrofaagrespons op secundaire blootstellingen veranderen op een context-afhankelijke manier. Het is dus een intrigerende mogelijkheid dat macrofaagfuncties constant gewijzigd worden door inflammatie en ziekte tijdens ons leven.

Dit is vooral belangrijk voor weefsels die regelmatig blootgesteld worden aan pathogenen, zoals de lever. Hoewel de lever een regelmatig doelwit is van pathogenen, en hoewel de lever een belangrijke immunologische functie vervult als orgaan met de grootste macrofaagpopulatie in het lichaam, is het momenteel onbekend of infecties langdurig levermacrofagen kunnen wijzigen. Dit is vooral belangrijk voor Kupffer cellen (KCs), die in de hepatische vasculatuur resideren en continu bloed monitoren voor microben en beschadigde erythrocyten en eveneens metabole taken uitvoeren. In dit doctoraal werk werd onderzocht of KCs gewijzigd worden door de infectieuze voorgeschiedenis, alsook het effect van ontogenie op KC functies. Een muismodel van een geneesbare chronische infectieziekte, veroorzaakt door de extracellulaire protozoön parasiet *Trypanosoma brucei brucei*, werd gebruikt om veranderingen in KCs tijdens en na de infectie te bestuderen. KCs werden bestudeerd door een combinatie van “fate mapping”, “cellular indexing of transcriptomes and epitopes by sequencing” (CITE-seq), single nuclei RNA- en ATAC sequencing, epigenetische analyse en verschillende *in vivo* functionele assays. Dit werk toont dat een voorafgaande blootstelling aan infectie een langdurige transcriptionele, epigenetische en functionele wijziging in KCs veroorzaakt, die associeert met een verhoogde weerstand tegen een daaropvolgende infectie met een ongerelateerd pathogen, en brengt ook klaarheid in de KC heterogeniteit. Gezien de brede relevantie van leverpathologieën en de betrokkenheid van levermacrofagen in verschillende leverziekten, kunnen deze resultaten inzicht verschaffen in hoe een infectieuze voorgeschiedenis de identiteit en functie van levermacrofagen wijzigt en hun functionele bijdrage aan gezondheid en ziekte beïnvloedt, met preventieve en therapeutische gevolgen.