

Circulating bacterial vesicles: from discovery towards clinical application

Joeri Tulkens

Promotor:

Prof. An Hendrix (Ghent University)

Co-promotor:

Prof. Jo Vandesompele (Ghent University)

President of the examination board:

Prof. Katleen De Preter (Ghent University)

Examination board:

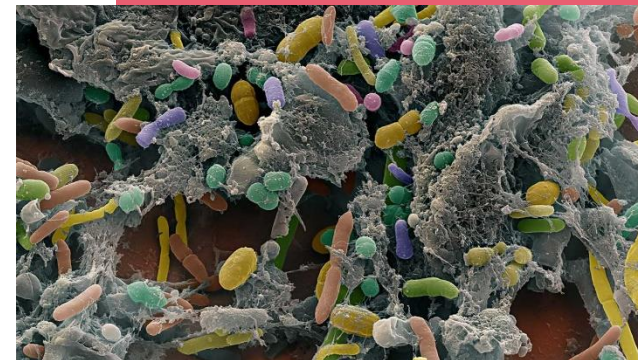
Prof. Lorraine O'Driscoll (Trinity College Dublin, Ireland)

Prof. Jo Van Ginderachter (Vrije Universiteit Brussel)

Prof. Wim Ceelen (Ghent University)

Prof. Bart Devreese (Ghent University)

Dr. Nora Sundahl (Ghent University)



Samenvatting

Inleiding

Ons lichaam bestaat uit meer dan 30 biljoen cellen (= 30.000.000.000.000 cellen). Om als menselijk lichaam te kunnen overleven is het van uiterst belang dat deze cellen goed met elkaar kunnen communiceren. Zo moeten deze bijvoorbeeld in staat zijn om elkaar te waarschuwen in geval van ziekte. Cellen communiceren met elkaar door constant informatie uit te wisselen in de vorm van eiwitten, RNA, DNA en vetten. Deze informatie kan verpakt zijn in unieke kleine blaasjes die afgesnoerd worden van de cellen zelf. Deze blaasjes kunnen beschouwd worden als heel kleine pakketjes die een bepaalde boodschap op grote afstand kunnen overbrengen van cel naar cel en de informatie beschermen tegen de buitenwereld (in dit geval onze lichaamsvloeistoffen zoals bloed, urine en speeksel).

Naast de biljoenen menselijke cellen, leeft ons menselijk lichaam in symbiose met minstens evenveel (om niet te zeggen meer) bacteriën. De meeste van deze bacteriën bevinden zich in de dikke darm en een verstoring in deze darmflora werd recent in verband gebracht met de ontwikkeling van ziekten zoals diabetes, obesitas, Alzheimer, inflammatoire darmziekten, HIV en kanker. Net zoals hierboven beschreven bij menselijke cellen, communiceren ook bacteriën met elkaar door gebruik te maken van blaasjes.

Doordat zowel menselijke als bacteriële blaasjes eigenlijk een soort van vingerafdruk zijn van de cel van oorsprong, zijn ze

informatief over de toestand waarin deze cel zich bevindt. Het opsporen van deze blaasjes in het bloed, urine of andere lichaamsvloeistoffen is dan ook een nieuwe trend in het onderzoek naar het opsporen van ziektes. Voornamelijk bij kankerpatiënten lijkt deze techniek beloftevol aangezien kankercellen in het lichaam massaal van deze blaasjes vrijstellen. Men zou, enkel en alleen door bloed te trekken van de patiënt en de blaasjes vervolgens in kaart te brengen, kunnen te weten komen of deze persoon al dan niet kanker heeft. Hierdoor zou het niet langer noodzakelijk zijn om gedurende een invasieve operatie een staal te nemen van een stukje weefsel om te kijken of dit eventueel kwaadaardig is of niet.

Doel van het proefschrift

Het doel van dit onderzoek is tweedelig. Enerzijds wensen we de blaasjes in het bloed afkomstig van menselijke cellen volledig in kaart te brengen bij kanker- en HIV patiënten tijdens hun behandeling. Anderzijds hebben we als doel het ontwikkelen van een methode die ons in staat stelt om voor het eerst de aanwezigheid van bacteriële blaasjes (komende van darmbacteriën) te kunnen aantonen in het bloed. Naast het aantonen van hun aanwezigheid bij bepaalde patiënten met een beschadigde darmwand is het noodzakelijk om het functioneel belang en klinisch potentieel van deze kleine bacteriële blaasjes na te gaan.

Resultaten

In het eerste deel van dit proefschrift werd gefocust op de blaasjes die worden aangemaakt door de menselijke cellen, en dus niet door bacteriën. Door deze menselijke blaasjes volledig in kaart te brengen (op vlak van eiwitten en RNA samenstelling) bij verschillende ziekten zoals HIV en kanker, konden we besluiten dat de informatie die ze bevatten uniek en ziekte-afhankelijk is. Zo werd bijvoorbeeld aangetoond dat tijdens de behandeling van kankerpatiënten de samenstelling van blaasjes aanwezig in het bloed heel specifiek verandert. Dit was in tegenstelling tot andere blaasjes in ons bloed zoals de cholesteroldeeltjes.

Experimenten in deel 2 van dit doctoraatsonderzoek toonden voor het eerst aan dat patiënten met een toegenomen doorlaatbaarheid van de darmwand verhoogde hoeveelheden bacteriële blaasjes vertonen in hun bloed. Bovendien stemt de hoeveelheid van deze blaasjes in het bloed overeen met de mate waarin de darmwand doorlaatbaar is. We toonden aan dat ze naast eiwitten, RNA, DNA en vetten ook endotoxines bevatten die

het immuunsysteem beïnvloeden en hierdoor ontstekingen in diverse organen kunnen induceren. Ondanks het feit dat er meer dan 100 biljoen blaasjes aanwezig zijn in onze darmen, zijn deze niet of nauwelijks meetbaar in het bloed van gezonde testpersonen. Een gezonde darmwand is namelijk perfect in staat om deze blaasjes tegen te houden.

In deel 3 van dit proefschrift gingen we nog een stap verder en toonden we aan dat de hoeveelheid bacteriële blaasjes in het bloed stijgt wanneer kankerpatiënten een bepaalde chemotherapie krijgen. Het is namelijk geweten dat chemotherapie in bepaalde gevallen de darmwand kan aantasten als bijwerking. In dit deel toonden we dan ook aan dat we deze kleine blaasjes kunnen gebruiken als maatstaf voor de mate waarin de darmwand van een kankerpatiënt is aangetast. Tevens kon door middel van muisexperimenten worden onthuld dat deze bacteriële blaasjes metastase groei kunnen verminderen bij kankerpatiënten.

Het innovatief onderzoek, dat beschreven wordt in de eerste drie delen van dit proefschrift, kon gevoerd worden aangezien tijdens dit doctoraat een gevoelige techniek ontwikkeld werd om menselijke en bacteriële blaasjes in het bloed te bestuderen. Deze methode wordt stap voor stap uitgelegd in deel 4.

Conclusie en toekomstperspectieven

Door dit onderzoek werden nieuwe inzichten aan het licht gebracht in de manier waarop (darm)bacteriën kunnen communiceren met het menselijk lichaam. Dit biedt perspectieven voor de identificatie van nieuwe ziektemerkers. Zo zijn we ervan overtuigd dat door dit onderzoek het in de nabije toekomst zal mogelijk zijn om deze blaasjes te gebruiken als maatstaf voor darmwandbeschadiging die optreedt bij bepaalde therapieën. Het feit dat bacteriële blaasjes metastase groei kunnen verminderen bij kankerpatiënten opent nieuwe deuren in het onderzoek naar specifieke behandelingen tegen kanker.

Thesis submitted to fulfill the requirements for the
degree of Doctor of Health Sciences

2020-2021

CONTACT

Dept. Human Structure and Repair
Laboratory of Experimental Cancer Research

Joeri.Tulkens@ugent.be

T +32 9 332 30 08

www.ugent.be