

Decoding Innate Immune-Mediated Inflammation in PSC: Monocyte/Macrophage Subsets as Drivers and Therapeutic Targets

Lander Heyerick

Academic Year 2025-2026

Dissertation submitted to obtain the degree
'Doctor in Health Sciences'

Promotor

Prof. Dr. Lindsey Devisscher

Gut-Liver Immunopharmacology Unit, Department of Basic and Applied Medical Sciences, Liver Research Center Ghent, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium.

Co-promotor

Prof. Dr. Hans Van Vlierberghe

Hepatology Research Unit, Department of Internal Medicine & Pediatrics, Liver Research Center Ghent, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium.

Members of the examination committee

Prof. Dr. Ernst Rietzschel (chair)

Department of Cardiovascular Diseases, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.

Prof. Dr. Pieter Hindryckx (secretary)

Department of Gastroenterology & Hepatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.

Prof. Dr. Jesús Bañales Asurmendi

Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biogipuzkoa Health Research Institute, Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), 20014 Donostia-San Sebastian, Spain.

Dr. Ynte De Boer

Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam UMC, AGEM Institute, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

Prof. Dr. Ward De Spiegelaere

Department of Morphology, Imaging, Orthopedics, Rehabilitation and Nutrition, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Merelbeke, Belgium.

Dr. Ir. Sophie Van Welden

Department of Internal Medicine and Pediatrics, Ghent University, VIB Center for Inflammation Research, Ghent, Belgium.

Funding

This research is financially supported by Research Foundation Flanders (Fonds Wetenschappelijk Onderzoek, FWO, G073723N, W004025N and W000121N) and by a FWO-Strategic Basic Research (Strategisch Basisonderzoek, SBO, S006425N) grant.

Lander Heyerick is supported by a grant from FWO (11L9922N & 11L9924N) and by a sponsorship from Ipsen.

Short Curriculum Vitae

10/2025 – present

Hepato-gastroenterology Resident, AZ Maria Middelares, Ghent, Belgium.

10/2021 – present

Doctoral Fellow, Ghent University (Hospital), Ghent, Belgium.

10/2020 – 09/2021

Internal Medicine Resident, AZ Groeninge, Kortrijk, Belgium.

10/2019 – 09/2020

Internal Medicine Resident, AZ Delta, Roeselare, Belgium.

SAMENVATTING

Primaire scleroserende cholangitis (PSC) is een chronische, progressieve leverziekte die behoort tot de cholangiopathiën en wordt gekenmerkt door inflammatie en fibrose van de galwegen, wat leidt tot intra- en/of extrahepatische stricturen. Het ziektebeloop is doorgaans progressief en kan resulteren in levercirrose, leverinsufficiëntie en hepatobiliaire maligniteiten. PSC is sterk geassocieerd met inflammatoire darmziekten, met name colitis ulcerosa en in mindere mate de ziekte van Crohn. Ondanks uitgebreide onderzoeksinspanningen is de onderliggende pathofysiologie slechts gedeeltelijk begrepen en bestaat er momenteel geen effectieve farmacologische behandeling die het natuurlijke beloop van PSC aantoonbaar vertraagt. De klinische zorg richt zich daarom vooral op symptoomcontrole en het voorkomen en vroegtijdig opsporen van complicaties.

PSC wordt beschouwd als een immuun-gemedieerde aandoening, waarbij diverse immuuncellen, met name macrofagen, accumuleren in de lever tijdens ziekteprogressie. Macrofagen spelen een centrale rol in de regulatie van inflammatie en fibrose en vormen daarmee een potentieel therapeutisch aangrijpingspunt. Dit proefschrift had als doel meer inzicht te verkrijgen in de bijdrage van macrofagen aan de pathogenese van PSC en het identificeren van nieuwe therapeutische targets.

In experimentele modellen van scleroserende cholangitis werd de dynamiek en het transcriptionele profiel van

macrofaagsubpopulaties in kaart gebracht. Hierbij werd een specifieke populatie van monocyt-afgeleide macrofagen geïdentificeerd die osteopontine (OPN/Spp1) en TREM2 tot expressie brengen, kenmerken van litteken-geassocieerde, pro-fibrotische macrofagen. Deze OPN⁺ macrofagen bleken ook te accumuleren in de lever van PSC-patiënten, terwijl verhoogde serumspiegels van OPN samenhangen met een slechtere prognose. Functionele analyses toonden een tegengestelde rol aan van intracellulair versus gesecreteerd OPN, respectievelijk geassocieerd met protectieve en pathogene effecten.

Daarnaast werd op 'single-cell'-niveau onderzoek verricht naar perifere mononucleaire bloedcellen van PSC-patiënten. Hierbij werd een inflammatoire monocyt-populatie geïdentificeerd, gekenmerkt door verhoogde CXCL8/IL-8-expressie en versterkte pro-inflammatoire signaaltransductie. IL-8⁺ macrofagen accumuleerden intrahepatisch tijdens ziekteprogressie, en serum IL-8 bleek eveneens een marker voor slechte prognose. Blokkade van de IL-8-CXCR1/2-as verminderde leverschade en fibrose in conventionele en gehumaniseerde preklinische modellen, wat deze signaalroute aanwijst als een veelbelovend therapeutisch aangrijpingspunt.

Hoewel dit proefschrift nieuwe inzichten biedt in de rol van macrofagen bij PSC, blijft verder onderzoek noodzakelijk om de complexe pathofysiologie volledig te doorgronden en nieuwe effectieve behandelingen te ontwikkelen.

PUBLICATIONS

De Muynck K*, **Heyerick L***, De Ponti F, Vanderborght B, Meese T, Van Campenhout S, et al. Osteopontin characterizes bile duct-associated macrophages and correlates with liver fibrosis severity in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2024;79(2):269-288.

Heyerick L*, De Vos Z*, De Muynck K, Matthys R, Gökce E, Baekelandt A, et al. Interleukin-8–Driven Monocyte Activation in Primary Sclerosing Cholangitis: Insights from Single-Cell Analysis and Humanized Immune System Mice. Manuscript under review.

Heyerick L, Dhondt A, Van Vlierberghe H, Verhelst X, Raevens S, Geerts A. Early plasmapheresis in type 2 benign recurrent intrahepatic cholestasis: A case report and review of literature. *World J Hepatol*. 2025;17(2):102375.

De Vos Z, **Heyerick L**, Baekelandt A, Stocks H, Wullaert A, Matthys R, et al. Modeling Human Innate and Adaptive Immunity in Hepatocellular Carcinoma: Evaluating Anti-IL-8 and Anti-PD-L1 Immunotherapy in Humanized Mice. Manuscript under review.

De Vos Z, **Heyerick L**, Hoorens A, Eker H, de Carvalho LA, Gryspeerdt F, et al. Harnessing human immune system models to validate NADPH oxidase 1 inhibition as treatment for hepatocellular carcinoma. Manuscript under review.

CONTACT

Department of Basic And Applied Medical Sciences
Gut-Liver ImmunoPharmacology Unit (GLIPH)
Lander.heyerick@ugent.be
www.ugent.be