

*Examencommissie/Board of examiners***Prof. Xavier Leleu**

Service des Maladies du Sang, Hopital Huriez, Lille
Université de Lille 2, France

Prof. Jo Caers

Department of Clinical Hematology
Centre Hospitalier Universitaire de Liège
Université de Liège

Prof. Jo Van Ginderachter

Cellulaire en Moleculaire Immunologie
Vrije Universiteit Brussel

Prof. Ron Kooijman

Farmacologie
Vrije Universiteit Brussel

Prof. Ivan van Riet, voorzitter/*chairman*

Stamcelllaboratorium
Klinische Hematologie UZ Brussel
Vrije Universiteit Brussel

Prof. Karin Vanderkerken, promotor

Hematologie en Immunologie
Vrije Universiteit Brussel

Doctoraat Medische Wetenschappen
PhD in Medical Sciences
2012-2013

Openbare verdediging van/*Public defence of*

Miguel LEMAIRE

Voor het behalen van de academische graad van
'DOCTOR IN DE MEDISCHE WETENSCHAPPEN'
To obtain the academic degree of
'DOCTOR IN MEDICAL SCIENCES'

The potential of the insulin-like growth factor-1 pathway in the development of new therapeutic strategies in multiple myeloma

Promotor: Prof. K. Vanderkerken

Thursday 12 September 2013

Auditorium **Brouwer**, 16:00
Faculty of Medicine and Pharmacy, Laarbeeklaan 103, 1090 Brussel

How to reach the campus Jette:
<http://www.vub.ac.be/english/infoabout/campuses>

Please confirm your presence to mlemaire@vub.ac.be



Situering van het proefschrift/*Summary of the dissertation*

Multipel myeloom (MM) is een ongeneeslijke hematologische kanker die gekenmerkt wordt door de expansie van kwaadaardige monoclonale plasmacellen in het beenmerg (BM), de overproductie van monoclonaal proteïne (M-proteïne) en ontwikkeling van botletsels. De insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathway speelt een belangrijke rol in de pathologie van de ziekte. Eerdere studies hebben aangetoond dat inhibitie van het IGF-1 receptor met picropodophyllin (PPP) belangrijke anti-tumor effecten kan induceren in MM. In dit proefschrift evalueren we nieuwe methodes om MM te behandelen, gebaseerd op de targeting van de IGF-1 pathway.

In eerste instantie hebben we PPP gecombineerd met de histon deacetylase inhibitor (HDACi) LBH589. Aan de hand van *in vitro* studies in humane cellijnen bestuderen we de effecten van deze combinatie op celdood, cel cyclus en differentiële genexpressie. Met behulp van het 5T33MM muis model onderzochten we ook de *in vivo* effecten. Deze studies tonen aan dat de combinatie van PPP met LBH589 in staat is om de anti-MM effecten waargenomen met elke medicament afzonderlijk te versterken.

In een tweede luik beschrijven we het gebruik van Nanobodies als tools voor de specifieke moleculaire targeting van myeloom cellen. Nanobodies zijn de kleinste antigen-bindende fragmenten afgeleid van de heavy chain-only antilichamen, die van nature voorkomen in Camelidae. We hebben Nanobodies geproduceerd die gericht zijn tegen het M-proteïne van het muis 5T2MM model. In een proof-of-principle studie tonen we aan dat Nanobodies gebruik kunnen worden voor *in vivo* imaging en therapeutische toepassingen. In de toekomst willen we Nanobodies gebruiken om te interfereren met de expressie van het IGF-I receptor via specifieke targeting van de MM-cellen.

Curriculum Vitae

In 2007 behaalde Miguel Lemaire (°San Salvador, El Salvador, 04/11/1979) met grote onderscheiding zijn diploma van Master in Biomedische Wetenschappen aan de Vrije Universiteit Brussel. Hij liep stage aan het laboratorium Hematologie en Immunologie bij Prof. Karin Vanderkerken en de titel van zijn master thesis luidde: '*Anti-myeloom effect van histon deacetylase inhibitor LBH589 op het 5T33MM muis model*'. Nadien zette hij zijn werk als doctoraatstudent verder aan hetzelfde laboratorium en was tevens assistent van Prof. Vanderkerken. Zijn wetenschappelijk onderzoek vormde verscheidene malen het onderwerp van publicaties in internationale, peer-reviewed tijdschriften en leidde tot het neerleggen van dit proefschrift.