

Funding

This research was funded through Ghent University AAP funding (Assisting academic personnel) by the Faculty of Health Sciences – Department of Biomolecular Medicine (GE31) to Bert Luyckx and through a CRIG partnership grant.



 **FACULTEIT GENEESKUNDE EN
GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN**



Examination committee

Prof. Dr. Katleen De Preter - Chair
VIB-Ugent Center for Medical Biotechnology
Department of Biomolecular Medicine
Ghent University

Prof. Dr. Nico Callewaert
VIB-Ugent Center for Medical Biotechnology
Department of Biochemistry and Microbiology
Department of Biomolecular Medicine
Ghent University

Prof. Dr. Panagiotis Ntziachristos
Department of Biomolecular Medicine
Ghent University

Prof. Dr. Vanessa Dubois
Department of Basic and Applied Medical Sciences
Ghent University

Prof. Dr. Eline Menu
Translational Oncology Research Center
Vrije Universiteit Brussel

Dr. Richard Groen
Department of Hematology
Amsterdam University Medical Center

The search for biomarkers that signal the onset of glucocorticoid resistance in multiple myeloma

Bert Luyckx

Promoter

Prof. Dr. Karolien De Bosscher

Co-promoters

Prof. Dr. Steven Goossens
Dr. Dorien Clarisse

Thesis submitted as fulfilment of the
requirements for the degree of Doctor in
Health Sciences

Public defense:

September 26, 2025
17h, L5 Seminar Room, FSVM II
Technologiepark-Zwijnaarde 75
9052 Gent



Samenvatting

Multipel Myeloom (MM) is een bloedkanker waarbij kwaadaardige plasmacellen woekeren in het beenmerg van patiënten. De behandeling bestaat uit een combinatie van verschillende therapeutica die gezamenlijk leiden tot de selectieve afdoening van myeloomcellen. De laatste jaren is enorme vooruitgang geboekt in therapie, waardoor de ziekte lange tijd beheersbaar blijft. Echter, myeloom wordt nog steeds als ongeneeslijk aanzien, mede doordat de tumor van de patiënten op termijn resistent wordt tegen (een deel van) de combinatiebehandeling.

Dit onderzoek focust zich op het achterhalen van de mechanismes die ervoor zorgen dat myeloomcellen resistent worden tegen glucocorticoïden (GCs), in de volksmond cortisone genoemd, dewelke een cruciale component vormen van de anti-MM combinatiebehandeling. GCs worden al sinds de begindagen van de MM behandeling gebruikt omdat ze zeer effectief zijn in de selectieve afdoening van myeloomcellen. Daarenboven verhogen ze de effectiviteit van andere anti-MM geneesmiddelen.

Het doel van dit onderzoek is tweeledig: enerzijds worden er verschillende modellen opgezet die toelaten om het fenomeen van GC-resistentie in myeloomcellen na te bootsen op laboschaal. Aan de hand van deze modellen kunnen we aantonen dat GC resistentie gepaard gaat met veranderingen in het metabolisme van de myeloomcellen. We zien dat FASN (Fatty Acid Synthase), een gen dat instaat voor synthese van vetzuren, niet langer gereguleerd wordt door GCs in GC resistente cellen en dus mogelijk een biomarker is voor GC resistentie.

Via experimenten valideren we de dat FASN een rol speelt in het bepalen van de GC gevoeligheid van MM cellen en dat de niveaus van deze merker bovendien bepalend zijn voor de prognose van MM patiënten.

Het tweede deel van deze thesis is gefocust op de chemokine receptor CCR1, een membraanreceptor die tot expressie komt op het oppervlak van myeloomcellen. Via experimenten in celmodellen, muismodellen en op patiëntenmateriaal, kunnen we aantonen dat blokkeren van de functie van CCR1, myeloomcellen gevoeliger maakt voor GCs en ze hierdoor verder afgedood worden. Analyses van patiëntendatasets demonstreren bovendien de belangrijke rol van CCR1 bij ziekteherstel. Tenslotte kunnen we aantonen dat het blokkeren van CCR1 signalisatie in GC resistente cellen ervoor zorgt dat MM cellen terug gevoelig worden voor GCs. Hierdoor draagt dit onderzoek verder bij tot de groeiende interesse dat CCR1 een interessante nieuwe therapeutische target is voor MM behandeling, te meer omdat het blokkeren van CCR1 ook helpt bij de behandeling van myeloombotziekte, wat op de dag van vandaag nog steeds een klinisch vraagstuk vormt.

Online version



https://1drv.ms/f/c/a40ec2ba21a695d3/Eov_N3BR6fRLp9qYal_sNmU8Bw8P_0kfbRcfCrMwUNT1XvA?e=F4Ejkl

Curriculum Vitae

2019-2025: PhD researcher (VIB-UGent Center for Medical Biotechnology)

2019-2025: Assisting academic personnel (Department of Biomolecular Medicine, UGent)

2018-2019: Project Engineer (DD Engineering)

2016-2018: Master of Science in Biomedical Engineering (UGent)

2014-2016: Master of Science in Bioscience Engineering: Cell- & Gene biotechnology (UGent)

Publications included in the PhD

Luyckx, B. et al. (2025). CCR1 inhibition sensitizes multiple myeloma cells to glucocorticoid therapy. *PHARMACOLOGICAL RESEARCH*, 215. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107709>

Luyckx, B. et al. (2025). Modeling of glucocorticoid resistance in multiple myeloma reveals mechanisms and markers of glucocorticoid resistance. *BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY* – Under review, Aug. 2025

Publications not included in the PhD

Houthaave, G., Xiong, R., Robijns, J., **Luyckx, B.**, et al. (2018). Targeted perturbation of nuclear envelope integrity with vapor nanobubble-mediated photoporation. *ACS NANO*, 12(8), 7791–7802. <https://doi.org/10.1021/acsnano.8b01860>