

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/18690> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Selman, Maurice Henricus Johannes

Title: Glycosylation analysis of immunoglobulin G : method development and clinical applications

Issue Date: 2012-04-17

List of abbreviations

2-AA	2-aminobenzoic acid
3-AA	3-aminobenzoic acid
2-AB	2-aminobenzamide
AChR	postsynaptic muscle nicotinic acetylcholine receptors
ACN	acetonitrile
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity
ANOVA	analysis of variance
APTS	8-aminopyrene-1, 3, 6-trisulphonate
BSA	bovine serum albumin
CDC	complement-dependent cytotoxicity
CHCA	α -cyano-4-hydroxycinnamic acid
CID	collision induced dissociation
CIEX	cation exchange
Cl-CCA	3-(4-chloro-phenyl)-2-cyano-acrylic acid), 4-chloro- α -cyanocinnamic acid
DC-SIGN	Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin
DHB	dihydroxybenzoic acid
DSS	disease severity scores
DTT	dithiothreitol
ESI	electrospray ionization
FA	formic acid
Fab	fragment antigen binding
Fc	fragment cristallizable
Flu	fluorescence detection
FTICR	Fourier transform ion cyclotron resonance
Fuc	fucose
Gal	galactose
GlcNAc	N-acetyl glucosamine
Glu-C	endoproteinase Glu-C and V8 protease
G _n F	biantennary N-glycan with n galactoses and a core fucose
G _n F S _n	biantennary N-glycan with n galactoses, a core fucose and n sialic acids
G _n F NS _n	biantennary N-glycan with n galactoses, a core fucose, an N-acetyl glucosamine and n sialic acids
Hex	hexose
HexNAc	N-acetylhexosamine
HILIC	hydrophilic interaction liquid chromatography
IgG	immunoglobulin G
IPA	isopropanol.

IVIg	intravenous immunoglobulin
LEMS	Lambert-Eaton myasthenic syndrome
LIF	laser-induced fluorescence
LOD	limit of detection
Lys-C	lysylendopeptidase
<i>m/z</i>	mass over charge ratio
mAb	monoclonal antibody
MALDI	matrix assisted laser desorption
MG	myasthenia gravis
MS	mass spectrometry
MuSK	muscle-specific kinase
NANA	N-acetyl neuraminic acid
NeuGc	N-glycolylneuraminic acid
NP-40	nonidet P-40
OVA	ovalbumin
PA	propionic acid
PBS	phosphate buffered saline
PGC	porous graphitic carbon
PMP	1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolone
PNase F	N-glycosidase F
QIT	quadrupole ion trap
RA	rheumatoid arthritis
RCA-I	ricinus communis agglutinin-I
RP	reversed phase
RSD	relative standard deviation
RT	room temperature
S/N	signal to noise ratio
SA	sialic acid
SDS	sodium dodecyl sulfate
SNA	Sambucus nigra agglutinin
SPE	solid phase extraction
STD	standard deviation
TAT	total analysis time
TFA	trifluoroacetic acid
TOF	time of flight
TPCK	tosyl phenylalanyl chloromethyl ketone
VGCC	voltage-gated calcium channels
ZIC-HILIC	zwitterionic-type hydrophilic interaction liquid chromatography

Dankwoord/Acknowledgements

Het meest gelezen en besproken onderdeel van een proefschrift is toch wel het dankwoord. Nu lijkt het eenvoudig om al die mensen die hebben bijgedragen aan dit boekje bij naam te bedanken voor hun hulp en gezelligheid, maar de kans dat hierbij iemand wordt vergeten ligt natuurlijk op de loer. Gelukkig ben ik een gemakkelijke prater en heb ik mij van jongs af aan aangeleerd om mezelf voor dergelijke situaties in te dekken. Dus u allen van wie ik de naam hier niet noem maar die dit wel verdienen, mijn oprechte excuses daarvoor en bedankt voor al jullie hulp en inzet. Goed nu wil ik beginnen met een persoon die vanaf december 2007 de rode draad is geweest in mijn promotie. Als hoofd van de glycoproteomics en mijn copromotor is het niet altijd even eenvoudig geweest. Al die verschillende karakters en stuk voor stuk eigenwijs zoals het een onderzoeker betaamt. Zelf noem ik het vasthoudend en is in mijn ogen een van de belangrijkste eigenschappen die een onderzoeker gedreven en gemotiveerd houdt. Manfred al onze discussies hebben sterk bijgedragen aan de kwaliteit van mijn onderzoek. Al vanaf de eerste dag had ik het gevoel dat we een gouden team vormden en ik ben dan ook enorm trots op ons resultaat. Hiervoor bedankt! Onze afdelingsprofessor en mijn promotor mag natuurlijk ook niet ontbreken in dit dankwoord. André ik voel mij bevoorrecht dat ik ondanks het in scene zetten van uw ontvoering nog steeds bij u mag promoveren. Ik ben u dankbaar voor de nagenoeg onbeperkte mogelijkheden binnen de afdeling Parasitologie en vond de discussies met u erg informatief en gezellig. During my first year I spend a lot of time in searching for solutions to allow high resolution analysis of intact sialylated glycopeptides by MALDI. This solution we found in the intermediate pressure MALDI source of the FT-ICR-MS. Liam thank you for your knowledge and help with the FT which helped me a lot and resulted in a very nice joint publication. I hope that we can continue this fruitful cooperation in the future to. During my research I encountered the problem that more data was generated than I could manually process. Magnus thus sometimes hard to get, your scripts successfully allowed automated processing of my large datasets which helped me tremendously with the data handling. Thank you for that! Gedurende de laatste 4 jaar ben ik regelmatig tegen HPLC en MS problemen aangelopen die niet altijd even eenvoudig waren op te lossen. Carolien, Rico, Bart en Hans jullie wil ik bedanken voor alle hierbij geboden hulp en discussies. Het genereren van een grote data set is een ding. Er waardevolle informatie uit halen het andere. Voor alle hulp bij de statistische analyse wil ik daarom Ronny Wolterbeek bedanken. Een belangrijk onderdeel wat erg heeft bijgedragen aan mijn werkplezier in Leiden was het regelmatig terugkerend interdisciplinair werkoverleg. Rawi en alle andere regelmatig aanschuivende collega's met koffie humor hiervoor bedankt. Gerhild you I would like to thank for your energy, collegiality and the nice atmosphere you generate in our office. Albert hoewel ik niet erg blij was met de halvering van mijn bureau is jouw aanvulling in onze kamer een aangename verversing. Carolin you I would like to thank for helping me in my early

PhD stage with keeping my presentations short and to the point. Marco jou wil ik bedanken voor al je hulp met het oplossen van software en computer problemen. Moniek, wil ik bedanken voor al haar hulp met van alles en nog wat en natuurlijk die la vol M&M's en chocola. Cees, Arjen, Renee, Crina, Niels, Mahdi, Nicole, en Leonardo wil ik bedanken voor de gezelligheid op onze werkkamer. Mijn oud collega's uit Utrecht mogen zeker niet ontbreken in dit dankwoord, want van hen heb ik geleerd dat het drinken van koffie onderzoek naar een heel ander niveau kan tillen. Verder wil ik alle coauteurs bedanken voor hun betrokkenheid binnen mijn onderzoek. Al mijn overige collega's mag ik natuurlijk ook niet vergeten want ook zij hebben mijn promotie tot een succesvolle en gezellige periode gemaakt. Dus Emanuela, Caroline, Yoann, Bas, Jantine, Paul, Oleg, Oleg, Jean-Marc, Rob, Simone, Tiziana, Alex, Yuri, Axel, Emrys, Aswin, Evelyne, Dorien, Rene, Angela, Sibel, Alexandra, Irina, Katja, Katja, Ralf, Hannah, Linda, Linda, Dieuwke, Yvonne, Jannetje, Jai, Jingwen, Alwin, Hermelijn, Jacob, Anouk, Luciën, Aga en Hans bedankt. Maria en Ron wil ik bedanken voor hun immunologische inbreng binnen mijn onderzoek. Ron jou wil ik tevens bedanken voor je goede en heerlijk nuchtere adviezen. Gedurende mijn promotie heb ik het voorrecht gehad om een aantal studenten te mogen begeleiden tijdens hun stage bij de glycoproteomics. Sanne, Luke, Lisette, Ewoud, Marcus en Antoinette bedankt en succes in jullie toekomst. Bart Jacobs wil ik graag bedanken voor onze samenwerking en het sturen van Willem-Jan en Juliette. Twee goede studenten met een overweldigend en overwaaierend enthousiasme. From Roche Diagnostics I would like to thank Dietmar Reusch, Niklas Engler, Markus Habberger and Christine Jung whom provided a valuable and successful cooperation. Promoveren doe je niet alleen en naast de steun en hulp van je collega's is een begrijpende en behulpzame thuis situatie erg belangrijk. Mijn vrouw Berina wil ik dan ook in het bijzonder bedanken dat ze altijd voor me klaar staat. Dit laatste jaar ben ik niet de meest aanspreekbare persoon geweest als er thuis iets moest worden geregeld. Onvermoeibaar heb je mij zo veel mogelijk uit handen genomen en mij gesteund met de laatste lootjes. Jouw rust en ondernemendheid brachten mij ontspanning en plezier. Zelf heb je ook in dit schuitje gezeten en dat heeft mij bruikbare tips en tricks opgeleverd. Ook hiervoor wil ik je bedanken. Als laatste wil ik mijn ouders, broer, zusje, familie en vrienden bedanken voor hun luisterend oor, steun en gezelligheid.

Curriculum Vitae

Maurice Henricus Johannes Selman was born at the 12th of April 1980 in Heteren the Netherlands. Already as a child chemistry had something exciting and spoke to his imagination. This imagination never completely left and made that he started studying Toxicology at the Hogeschool Larenstein in Velp. In February 2003 he finished the Bachelor of Science and started working as a technician for 6 months at the Veterinary Pharmacy Pharmacology and Toxicology department of the Utrecht University where he performed research to mycotoxins in feed and strategies to prevent their detrimental effects in livestock. In August 2003 he continued his study at the Vrije Universiteit in Amsterdam, where he studied Pharmaceutical Sciences with a major in Toxicology and a minor in Bioanalytical Chemistry. After graduation he started working as a junior researcher at the Institute of Biodiversity and Ecosystem Dynamics of the University of Amsterdam where he performed research to stable UV-B absorbing components in the sporopollenin fraction of pollen. In May 2006 he started as a technician at the department of Biomedical Analysis of the Utrecht University where he developed separation techniques for metabolomics purposes. In January 2008 he got the opportunity to start his PhD entitled: "Glycosylation analysis of immunoglobulin G: method development and clinical applications" in collaboration with Roche Diagnostics, at the Glycoproteomics section, Department of Parasitology of the Leiden University Medical Center. In January 2012 he will continue the collaboration of the Glycoproteomics section and Roche as a post-doc.

List of publications

Pučić, M.; **Selman, M.H.J.**; Hoffmann, M.; Deelder, A.M.; Lauc, G.; Wuhrer, M. Mass spectrometric high-throughput IgG Fc glycosylation profiling of two isolated human populations. **2012**, Submitted manuscript.

Selman, M.H.J.; Hoffmann, M.; Zauner, G.; Balog, C.I.A.; Rapp, E.; McDonnell, L.A.; Deelder, A.M.; Wuhrer, M. MALDI-TOF-MS analysis of sialylated glycans and glycopeptides using 4-chloro- α -cyanocinnamic acid matrix. *Proteomics*, **2012**, accepted.

Selman, M.H.J.; de Jong, S.E.; Soonawala, D.; Kroon, F.P.; Adegnika, A.A.; Deelder, A.M.; Hokke, C.H.; Yazdanbakhsh, M.; Wuhrer, M. Changes in antigen-specific IgG1 Fc N-glycosylation upon influenza and tetanus vaccination. *Mol. Cell. Proteomics*, **2011**, M111.014563, In-Press.

Selman, M.H.J.; Derks, R.J.E.; Bondt, A.; Palmblad, M.; Schoenmaker, B.; Koeleman, C.A.M.; van de Geijn, F.E.; Dolhain, R.J.E.M.; Deelder, A.M.; Wuhrer, M. Fc specific IgG glycosylation profiling by robust nano-reverse phase HPLC-MS using a sheath flow ESI sprayer interface. *J. of Proteomics*, **2012**, 75 (4), 1318-29.

Wang, J.; Balog, C.I.A.; Stavenhagen, K.; Koeleman, C.A.; Scherer, H.U.; **Selman, M.H.J.**; Deelder, A.M.; Huizinga, T.W.; Toes, R.E.; Wuhrer, M. Fc-glycosylation of IgG1 is modulated by B-cell stimuli. *Mol. Cell. Proteomics*, **2011**, 10 (5), M110.004655.

Selman, M.H.J.; Hemayatkar, M.; Deelder, A.M.; Wuhrer, M. Cotton HILIC SPE Microtips for Microscale Purification and Enrichment of Glycans and Glycopeptides. *Anal. Chem.*, **2011**, 83 (7), 2492-9.

Selman, M.H.J.; Niks, E.H.; Titulaer, M.J.; Verschuuren, J.J.; Wuhrer, M.; Deelder, A.M. IgG Fc N-glycosylation changes in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and myasthenia gravis. *J. Proteome Res.*, **2011**, 10 (1), 143-52.

Selman, M.H.J.; McDonnell, L.A.; Palmblad, M.; Ruhaak, L.R.; Deelder, A.M.; Wuhrer, M. Immunoglobulin G glycopeptide profiling by matrix-assisted laser desorption ionization Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry. *Anal. Chem.*, **2010**, 82 (3), 1073-81.

Huhn, C.; **Selman, M.H.J.**; Ruhaak, L.R.; Deelder, A.M.; Wuhrer, M. IgG glycosylation analysis. *Proteomics*, **2009**, 9 (4), 882-913.

van de Geijn, F.E.; Wuhrer, M.; **Selman, M.H.J.**; Willemsen, S.P.; de Man, Y.A.; Deelder, A.M.; Hazes, J.M.; Dolhain, R.J. Immunoglobulin G galactosylation and sialylation are associated with pregnancy-induced improvement of rheumatoid arthritis and the postpartum flare: results from a large prospective cohort study. *Arthritis Res. Ther.*, **2009**, 11 (6), R193.

Delatte, T.L.; **Selman, M.H.J.**; Schluepmann, H.; Somsen, G.W.; Smeekens, S.C.; de Jong, G.J. Determination of trehalose-6-phosphate in Arabidopsis seedlings by successive extractions followed by anion exchange chromatography-mass spectrometry. *Anal. Biochem.*, **2009**, 389 (1), 12-7.

Marchi, I.; Rudaz, S.; **Selman, M.H.J.**; Veuthey, J.L. Evaluation of the influence of protein precipitation prior to on-line SPE-LC-API/MS procedures using multivariate data analysis. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.*, **2007**, 845 (2), 244-52.

Kool, J.; van Marle, A.; Hulscher, S.; **Selman, M.H.J.**; van Iperen, D.J.; van Altena, K.; Gillard, M.; Bakker, R.A.; Irth, H.; Leurs, R.; Vermeulen, N.P. A flow-through fluorescence polarization detection system for measuring GPCR-mediated modulation of cAMP production. *J. Biomol. Screen.*, **2007**, 12 (8), 1074-83.

Sabater-Vilar, M.; Malekinejad, H.; **Selman, M.H.J.**; van der Doelen, M.A.; Fink-Gremmels, J. In vitro assessment of adsorbents aiming to prevent deoxynivalenol and zearalenone mycotoxins. *Mycopathologia*, **2007**, 163 (2), 81-90.

Patent list

ES-MS of glycopeptides for analysis of glycosylation, Patent Number: EP 2010/005437.

Cotton HILIC SPE microtips for micro-scale purification and enrichment of glycans and glycopeptides, Patent Number: EP 11250152 .3 – 2113.

