



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Antibody glycomics signatures of SARS-CoV-2 infection and vaccination

Pongrácz, T.

Citation

Pongrácz, T. (2022, September 7). *Antibody glycomics signatures of SARS-CoV-2 infection and vaccination*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3455304>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3455304>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Immunoglobulin G (IgG) antilichamen werken via twee mechanismen, Fab-gemedieerde neutralisatie en Fc-gemedieerde effector functies; beide zijn cruciaal voor beschermende immuniteit tegen COVID-19. Een belangrijk element hierin is dat effector functies en de resulterende ontstekingsreacties worden beïnvloed door de structuur van *N*-glycanen die verbonden zijn aan het Fc-gedeelte van IgG. Het bestuderen van antilichaam glycosylering in opkomende infectieziekten zoals SARS-CoV-2 geeft inzicht in specifieke glycaan patronen in de beginstadia van infecties en de mogelijkheid te onderzoeken of deze patronen het verloop van de ziekte kunnen voorspellen. Een lage fucosyleringsgraad is bijvoorbeeld een terugkerend kenmerk van IgG1 dat geproduceerd wordt tegen het spike (S) eiwit van ernstig zieke SARS-CoV-2 geïnfecteerde patiënten in een vroeg stadium van het ziekteverloop, maar is ook waargenomen in andere ziekten waar het antigeen wordt gepresenteerd op het oppervlak van gastheer cel membranen (**Hoofdstuk 2**). In dit proefschrift wordt beschreven hoe de antilichaam glycaan patronen in SARS-CoV-2 infectie en vaccinatie zijn onderzocht middels een beproefde methode van vloeistof chromatografie in combinatie met massa spectrometrie, uitgaande van affiniteitszuivering en eiwitdigestie van zowel totaal- als anti-S IgG. In **Hoofdstuk 3** wordt beschreven dat de glycosylering van SARS-CoV-2 specifieke anti-S IgG antilichamen duidelijk afwijkt van die van totaal IgG en onderhevig is aan sterk dynamische veranderingen. Ook kon aangetoond worden dat IgG glycosylering een vroeg voorspellend karakter heeft voor de ernst van het ziekteverloop en opname op de intensive care binnen een gehospitaliseerde patiëntenpopulatie en mogelijkheden biedt om op basis van deze gegevens de behandeling aan te passen. Een vroege detectie van een pro-inflammatoir glycosyleringspatroon geeft meer gelegenheid tot effectieve behandeling en een afname van het aantal IC-opnames. Bovendien zijn anti-S IgG1 glycosyleringsniveaus verkregen via LC-MS veelbelovend als aanvulling op klinische parameters en biomarkers van ontstekingsreacties, waarmee de ernstgraad van de ziekte van gehospitaliseerde COVID-19 patiënten wordt bepaald. Net als voor een SARS-CoV-2 infectie lieten antilichamen opgewekt tegen het spike eiwit via BNT162b2 mRNA vaccinatie in antigen naïeve personen een niet-gefucosyleerde anti-S IgG1 respons zien, echter in mindere mate dan in ernstig zieke patiënten. Dit toont duidelijk de invloed van het type immunisatie op antilichaam glycosylering aan (**Hoofdstuk 4**). De lage fucosyleringsgraad van de antilichamen geproduceerd in de aanvankelijke respons op vaccinatie ging gepaard meteen lage fucosyltransferase (FUT8) expressie in antigeen-specifieke plasma cellen. Bovendien kan het

geobserveerde initiële afucosyleringspatroon bijgedragen hebben aan een sterkere immuunrespons; aanwijzingen hiervoor worden gevormd door de correlatie met antilichaam hoeveelheden bij een tweede vaccinatieronde. Gezien de invloed van glycosylering op de werking van antilichamen, is het van groot belang om de onderliggende regulatiemechanismen die IgG glycosylering beïnvloeden te ontrafelen. Onder meer om het ontstekingspotentieel, de vaccinatie effectiviteit en de beschermende capaciteit van vaccinatie- of pathogeen-geïnduceerd IgG in zowel lichaamsvloeistoffen als weefsels beter te begrijpen.

In **Hoofdstuk 5** en **6** worden de reactiestappen van een eerder ontwikkelde bindings-specifieke siaalzuurderivatisering intensiever bestudeerd. Hoofdrolspeleers in zulke reacties zijn katalysatoren waarvan nieuwe types met andere fysisch-chemische eigenschappen dan bestaande types worden geïntroduceerd in **Hoofdstuk 5**. In **Hoofdstuk 6** wordt aangetoond dat eerdere lacton formatie een vereiste is voor de verdere amidatie van α 2,3-gelinkte siaalzuren, wat verloopt via directe aminolyse van het C2 lacton. Deze vernieuwde inzichten zullen samen bijdragen aan een optimalisatie van hoge doorvoer (MALDI-)MS-gebaseerde glycaan en glycoproteïne onderzoeksprocessen die gebaseerd zijn op bindings-specifieke siaalzuurderivatisering.