

B cells and their crosstalk with fibroblasts in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

Translational research during the COVID-19 pandemic

Merel Jacobs

Promotoren: Prof. Ken Bracke & Prof. Guy Brusselle

Department of Respiratory Medicine

Academic Year: 2022-2023

Examination Board:

Chairman: Prof. Dr. Ernst Rietzschel – Ghent University Hospital – Department of Cardiology
Dr. Cedric Bosteels – Ghent University Hospital – Department of Respiratory Medicine
Prof. Dr. Dirk Elewaut – Ghent University Hospital – Department of Rheumatology
Prof. Dr. Linos Vandekerckhove – Ghent University Hospital – Department of Internal Diseases
Prof. Dr. Jo Vandesompele – Ghent University Hospital – Department of Biomolecular Medicine
Prof. Dr. Charles Pilette – Université Catholique de Louvain – IREC
Prof. Dr. Rosa Faner – University of Barcelona – IDIBAPS

A dissertation submitted to Ghent University to fulfill the requirements for the degree of 'Doctor in Health Sciences'

Research supported by the Concerted Research Action of Ghent University (BOF/GOA 01G00819) and FWO Vlaanderen G052518N and 3G037618, and EOS-contract G0G2318N

An electronic version of the dissertation can be consulted

Samenvatting

Chronisch obstructief longlijden (COPD) is een belangrijke oorzaak van zowel ziekte als overlijdens wereldwijd, hetgeen een grote sociale en economische last met zich meebrengt. De ziekte wordt gekenmerkt door afbraak van het longweefsel vergezeld van abnormale ontstekingsreacties veroorzaakt door schadelijke deeltjes en gassen, meestal sigarettenrook.

De overdreven ontstekingsreactie die we zien in COPD patiënten omvat disfunctionele B cellen en hun producten. B cellen omvatten de IL-10 producerende regulatoire B cellen (B-regs) die opgewekte immuun responsen onderdrukken. Deze werden recent beschreven en hun aantallen zijn gedaald in verscheidene immuunziekten. We bestudeerden deze B-regs in longweefsel en bloed van COPD patiënten. Onze studie toonde aan dat B-regs aanwezig zijn in longweefsel. Verder vonden we gedaalde aantallen en een verstoorde werking van B-regs in rokers en COPD patiënten.

De bijdrage van B cel responsen in COPD is belangrijk en wordt weerspiegeld door de aanwezigheid van lokale memory B cellen en B-cel rijke lymfoide follikels in longen van COPD patiënten. Dit zorgt ervoor dat B cellen in nauw contact staan met stromale cellen zoals fibroblasten. Recentelijk werd beschreven dat longfibroblasten een centrale component zijn in de regulering van ontstekingsreacties. Dit leidde tot onze studie waarin we de rol van fibroblasten en memory B cellen en hun onderlinge interactie onderzochten in COPD. Onze data toonden dat beide celtypes co-lokaliseren in longweefsel van COPD patiënten. Een belangrijke bevinding was dat co-cultuur van memory B cellen van COPD patiënten en fibroblasten leidde tot de ontregeling van verscheidene processen die betrokken zijn in de pathogenese van COPD (bijvoorbeeld inflammatie, fibrose, en emfyseem) alsook longkanker. De resultaten van deze studie tonen aan dat de interactie tussen memory B cellen en fibroblasten een rol speelt in COPD pathogenese.

Een groot deel van het werk in deze thesis gebeurde gedurende de COVID-19 pandemie. Deze had een grote sociale, economische en medische impact. Een opvallende eigenschap van deze pandemie is de aanzienlijke variatie in ziektebeeld tussen verschillende personen.

ACE2 werd geïdentificeerd als de receptor voor aanhechting van het SARS-CoV-2 virus. Gedurende de eerste golf van de pandemie in België bestudeerden we ACE2 expressie in longweefsel van rokers en COPD patiënten om te begrijpen of hun gestegen risico op ernstige ziekte verklaard kan worden door een gestegen expressie van de aanhechtings-receptor. Onze studie was de eerste die een gestegen ACE2 expressie rapporteerde in zowel alveolair- als bronchiaal epitheel van rokers en patiënten met milde tot ernstige COPD.

Gedurende onze eerste studie zagen we dat ACE2 expressie niet enkel in COPD patiënten gestegen is, maar dat dit ook het geval was in longweefsel van patiënten met diabetes. Daardoor voegden we meer diabetes patiënten toe aan onze studie en opnieuw analyseerden we ACE2 expressie. Deze studie toonde aan dat ACE2 expressie gestegen is in diabetespatiënten, onafhankelijk van mogelijke beïnvloedende variabelen. Dit toont aan dat optimale metabole controle een belangrijk doel blijft in diabetespatiënten, in het bijzonder gedurende de COVID-19 pandemie.

COVID-19 incidentie was omgekeerd evenredig aan de aanwezigheid van de ACE1 D-allel frequentie. Gezien de enorme druk van COVID-19 op vele gezondheidszorgsystemen, wilden we bestuderen of deze genetische afwijking een invloed heeft op ACE2 expressie. Dit leidde tot een cross-sectionele, observationele studie waarin ACE1 D-allel frequentie en ACE2 expressie in longweefsel onderzocht werden. De resultaten van deze studie toonden aan dat dit genetische deletie/insertie polymorfisme in ACE1 gelinkt kan worden aan ACE2 eiwit-expressie in longweefsel en dat het dus mogelijk een invloed heeft op besmettelijkheid van het SARS-CoV-2.

Curriculum Vitae

EXPERIENCE

- 2022 CMC writer | Ardena – Ghent, Belgium
- 2018-2022 PhD Researcher | Ghent University
- 2018 Pharmacist | COOP Apotheken – Ghent, Belgium

EDUCATION

- 2016-2018 Master of Science in Drug Development | Magna cum laude | Ghent University
- 2017 Thesis: Institut Galien Paris-Sud | Erasmus research program
- 2013-2016 Bachelor in Pharmaceutical Sciences | Ghent University

PUBLICATIONS

1. **Jacobs M**, Verschraegen S, Salhi B, Anckaert J, Mestdagh P, Brusselle GG, Bracke KR. IL-10 producing regulatory B cells are decreased in blood from smokers and COPD patients. *Respiratory Research*. 2022; 23 (1):287.
2. **Jacobs M**, Anckaert J, Faiz A, Van Gaeveer F, Verschraegen S, Salhi B, Schynkel T, Venken K, Elewaut D, Brusselle GG, Mestdagh P, Seys LJM, Bracke KR. Cross-talk between memory B cells and fibroblasts contributes to COPD pathogenesis. Manuscript in preparation.
3. **Jacobs M**, Lahousse L, Van Eeckhoutte HP, Wijnant SRA, Delanghe JR, Brusselle GG, et al. Effect of ACE1 polymorphism rs1799752 on protein levels of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar lung epithelium. *ERJ open research*. 2021;7(2).
4. **Jacobs M**, Van Eeckhoutte HP, Wijnant SRA, Janssens W, Joos GF, Brusselle GG, et al. Increased expression of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar and bronchial epithelium of smokers and COPD subjects. *The European respiratory journal*. 2020;56(2).
5. Wijnant SRA, **Jacobs M**, Van Eeckhoutte HP, Lapauw B, Joos GF, Bracke KR, et al. Expression of ACE2, the SARS-CoV-2 Receptor, in Lung Tissue of Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2020;69(12):2691-9.
6. Vinciguerra D, Denis S, Mougín J, **Jacobs M**, Guillaneuf Y, Mura S, et al. A facile route to heterotelechelic polymer prodrug nanoparticles for imaging, drug delivery and combination therapy. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2018;286:425-38.
7. Vinciguerra D, **Jacobs M**, Denis S, Mougín J, Guillaneuf Y, Lazzari G, et al. Heterotelechelic polymer prodrug nanoparticles: Adaptability to different drug combinations and influence of the dual functionalization on the cytotoxicity. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2019;295:223-36.