

The ins and outs of IRE1 β signalling:

The role of IRE1 β in mucosal homeostasis

Eva Cloots

Proefschrift voorgelegd tot het bekomen van de
graad 'Doctor in de Gezondheidswetenschappen

Academiejaar 2020-2021

Achtergrond

Bepaalde cellen in ons lichaam zijn gespecialiseerd in de secretie van eiwitten, zoals bijvoorbeeld cellen in de pancreas die insuline produceren, of gobletcellen in de darm die de mucine-eiwitten die onze darm beschermen secreteren. Zulke eiwitten dienen opgevouwen te worden in een gespecialiseerd celorganel, het endoplasmatisch reticulum. Dit proces legt een hoge druk op dit organel, en het kan voorvallen dat de eiwitten niet snel genoeg worden gevouwen, waardoor er ongevouwen eiwitten opstapelen. In zulke gevallen doen cellen beroep op de zogenaamde *unfolded protein response* of UPR. Sommige soorten epitheelcellen (zoals de mucus-producerende goblet cellen) expresseren een gespecialiseerde UPR sensor molecule genaamd IRE1 β , die enkel in deze celtypes voorkomt.

Resultaten

In deze thesis werd de functie van IRE1 β , die momenteel onvoldoende begrepen is, op verschillende vlakken onderzocht. Zo hebben we onderzocht hoe de verwante eiwitten IRE1 α en IRE1 β elkaar beïnvloeden. Hieruit bleek dat **IRE1 β** in staat is om de **activiteit en signalisatie van IRE1 α te verminderen**. Verder hebben we het **eiwitinteractielandschap van IRE1 β** gedetailleerd **in kaart gebracht** om beter te begrijpen hoe IRE1 β zelf gemoduleerd wordt. Hieruit bleek dat het eiwit **AGR2**, dat eerder gekend was als een essentiële factor voor mucine productie, de **activiteit van IRE1 β kan blokkeren**. Finaal zijn we geïnteresseerd in hoe IRE1 β de functie van het **mucosale immuunsysteem** kan beïnvloeden, via een rol in **mucineproductie**. In een muismodel voor asthma –een ziektebeeld dat gepaard gaat met hoge mucineproductie- konden we geen effect aantonen van IRE1 β op mucineproductie, in tegenstelling tot eerder gepubliceerde resultaten uit de literatuur.

Examencommissie

Voorzitter

Prof. dr. Katleen De Preter

Faculteit GE, Vakgroep Biomoleculaire Geneeskunde, UGent

Secretaris

Prof. dr. Sarah Gerlo

Faculteit GE, Vakgroep Biomoleculaire Geneeskunde, UGent

Leden jury

Prof. dr. David Ron

Cambridge Institute of Medical Research, University of Cambridge

Prof. dr. Dirk Elewaut

Faculteit GE, Vakgroep Inwendige Ziekten en Pediatrie, UGent

Prof. dr. Lars Vereecke

Faculteit GE, Vakgroep Inwendige Ziekten en Pediatrie, UGent

Prof. dr. Debby Laukens

Faculteit GE, Vakgroep Inwendige Ziekten en Pediatrie, UGent

Dr. Jonathan Maelfait

Faculteit WE, Vakgroep Biomedische Moleculaire Biologie, UGent

Promotoren

Prof. dr. Sven Eyckerman

Vakgroep Biomoleculaire Geneeskunde, UGent

Prof. dr. Sophie Janssens

Faculteit GE, Vakgroep Inwendige Ziekten en Pediatrie, UGent

Kort CV

Eva Cloots studeerde in 2014 af als Master in de Biomedische Wetenschappen en startte aansluitend haar doctoraatsonderzoek aan de Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen (UGent) en het Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB-UGent Center for Medical Biotechnology en VIB-UGent Center for Inflammation Research). Haar onderzoek werd gefinancierd door een persoonlijke beurs Aspirant van het FWO Vlaanderen, Universiteit Gent en VIB. Tijdens haar doctoraat presenteerde zij haar onderzoek op talrijke internationale congressen (o.a. EMBO en FASEB) en was ze van oktober 2017 tot december 2017 als Visiting Scientist verbonden aan het Wayne Lencer lab te Boston (Boston Children's Hospital/Harvard Medical School). Deze collaboratie leidde tot een gezamenlijke publicatie (Grey, Cloots et al, JCB, 2020). Eva volgde een uitgebreid trainingsprogramma (o.a. via VIB, UGent doctoral schools en Wellcome Trust Genome Campus) en leidde zelf vier masterstudenten op.

Na haar doctoraat zal ze haar postdoctoraatsonderzoek verderzetten aan het VIB-UGent Center for Inflammation Research onder leiding van prof. dr. Sophie Janssens, waar ze zich zal toespitsen op de functie van IRE1 β in de gastrointestinale niche.

Publications

Cloots E*, Debeuf N*, Deswarte K, Fayazpour F, Vanheerswynghels M, Van De Velde E, De Wolf C, Hammad H, Lambrecht BN[^], Eyckerman S[^], Janssens S[^]. IRE1 β does not affect mucus secretion during allergic asthma development in a house dust mite murine model. Submitted to Allergy.

*, [^]Authors contributed equally

Cloots E*, Simpson M*, De Nolf C, Lencer WI, Janssens S[^], Grey MJ[^]. Evolution and function of the epithelial cell-specific ER stress sensor IRE1 β . Under review with Mucosal Immunology.

*, [^]Authors contributed equally

Govindarajan S, Verheugen E, Venken K, Gaublumme D, Maelegheer M, **Cloots E**, Gysens F, De Geest B, Cheng T, Moody D, Janssens S, Drennan M, Elewaut D. ER stress in antigen presenting cells promotes NKT cell activation through endogenous neutral lipids. EMBO REPORTS. **2020**;21(6).

Grey MJ*, **Cloots E***, Simpson M*, LeDuc N, Serebrenik YV, et al. IRE1 β negatively regulates IRE1 α signaling in response to endoplasmic reticulum stress. JOURNAL OF CELL BIOLOGY. **2020**;219(2).

*Authors contributed equally

Eyckerman S, Titeca K, Van Quickelberghe E, **Cloots E**, Verhee A, Samyn N, et al. Trapping mammalian protein complexes in viral particles. NATURE COMMUNICATIONS. **2016**;7.

CONTACT

Eva.cloots@ugent.be

T +32 9 331 37 33

www.ugent.be