

To: [redacted]@rivm.nl; [redacted]@rivm.nl; [redacted]@rivm.nl; [redacted]@rivm.nl
From: [redacted]@rivm.nl
Sent: Thur 5/28/2020 1:03:26 PM
Subject: RE: Antw: COVID-19: IgG glycosylering past in de patroon - followup in kinderen via Target to B / Corona-Pienterstudie
Received: Thur 5/28/2020 1:03:26 PM

50 ul staat inderdaad in een eerdere mail.

[redacted]

[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
[redacted]

Department Immune Mechanisms (IMM)
Centre for Immunology of Infectious diseases and Vaccines (IIV)
National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9 | 3721 MA Bilthoven | V.062
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

T (+31) 030 274 2981
[redacted]@rivm.nl

<https://www.linkedin.com/in/puckvankasteren>

From: [redacted]@rivm.nl
Sent: donderdag 28 mei 2020 14:51
To: [redacted]@rivm.nl; [redacted]@rivm.nl; [redacted]@rivm.nl; [redacted]@rivm.nl; [redacted]@rivm.nl; [redacted]@rivm.nl; [redacted]@rivm.nl
Subject: RE: Antw: COVID-19: IgG glycosylering past in de patroon - followup in kinderen via Target to B / Corona-Pienterstudie

Volgens mij heb ik in een eerdere mail hierover zien langskomen dat hij 50 µl nodig heeft. Ze isoleren dan de specifieke antistoffen en vergelijken de glycosylering van specifiek IgG met totaal IgG.
Lijkt me goed om dinsdag mee te nemen in ons overleg.

Groet [redacted]

From: [redacted]@rivm.nl
Sent: donderdag 28 mei 2020 14:48
To: [redacted]@rivm.nl; [redacted]@rivm.nl; [redacted]@rivm.nl; [redacted]@rivm.nl; [redacted]@rivm.nl
Cc: [redacted]@rivm.nl
Subject: RE: Antw: COVID-19: IgG glycosylering past in de patroon - followup in kinderen via Target to B / Corona-Pienterstudie

Helemaal eens, interessante relevante vraag. Vraag is ook hoeveel serum is hiervoor nodig? Dinsdag afstemmen.
Groeten,
[redacted]

From: [redacted]@rivm.nl

Sent: donderdag 28 mei 2020 14:12

To: (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>

Cc: (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>

Subject: RE: Antw: COVID-19: IgG glycosylering past in de patroon - followup in kinderen via Target to B / Corona-Pieterstudie

FFX is nu niet in Target-to-B aanvraag meegenomen, in eerste instantie alleen Pieter-corona (in overleg met Fiona), voor Ab-titers en mogelijk PBMC follow ups. De more in depth analyses op antistoffen die Gestur voorstelt lijken me zeer relevant en zou FFX serum uitkomst bieden; moeten we intern even afstemmen ja (dinsdag?)

Groeten, (10)(2e)

From: (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>

Sent: donderdag 28 mei 2020 14:01

To: (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>

Cc: (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@sanquin.nl>; (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>

Subject: Antw: COVID-19: IgG glycosylering past in de patroon - followup in kinderen via Target to B / Corona-Pieterstudie

Ik denk ook dat FFX beter is om deze vraag te beantwoorden. Er is regelmatig overleg over FFX met IIV en IDS (jelle en nynke zitten daarbij vanuit IIV). Ik zou dit daar ter bespreking brengen of alvast per email de betrokkenen (waar nu al aantal in cc staan) te informeren. Ik vind t iig een superrelevante vraag. Jij weet hie veel materiaal hij nodig heeft.

(10)(2e) doet even wat rustiger aan.

Grt

(10)(2e)

Van: (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>

Datum: 28 mei 2020 om 13:39:22 CEST

Aan: (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>

CC: (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@sanquin.nl>; (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>

Onderwerp: FW: COVID-19: IgG glycosylering past in de patroon - followup in kinderen via Target to B / Corona-Pieterstudie

Hi (10)(2e) en (10)(2e)

Zie hieronder, dit is de tweede mail van (10)(2e) (in CC) aan (10)(2e) (blijkbaar komt er geen reactie, (10)(2e) is vast heel druk). Het lijkt me dat hier serum samples uit de FFX studie voor nodig zijn, niet corona-Pieter, zijn jullie niet ook in de positie om hier iets over (toe) te zeggen?

Groet

(10)(2e)

(10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e)

(10)(2e)

Department Immune Mechanisms (IMM)

Centre for Immunology of Infectious diseases and Vaccines (IIV)

National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9 | 3721 MA Bilthoven | (10)(2e)

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

T (+31) 030 274 2981

(10)(2e)@rivm.nl

<https://www.linkedin.com/in/puckvankasteren>

From: (10)(2e) <(10)(2e)> <(10)(2e) @sanquin.nl>
Sent: donderdag 28 mei 2020 13:23
To: (10)(2e) <(10)(2e) @sanquin.nl>; (10)(2e) <(10)(2e) @rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e) @rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e) @rivm.nl>
Cc: (10)(2e) <(10)(2e) @sanquin.nl>; (10)(2e) <(10)(2e) @amsterdamumc.nl>; (10)(2e) <(10)(2e) @sanquin.nl>; (10)(2e) <(10)(2e) @lumc.nl>; (10)(2e) <(10)(2e) @rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e) @rivm.nl>
Subject: Re: COVID-19: IgG glycosylering past in de patroon - followup in kinderen via Target to B / Corona-Pienterstudie

Geachte van der (10)(2e)

Ik begrijp dat we voor ons vraag bij jullie moeten zijn (10)(2e) zijn allemaal inhoudelijk op de hoogte). Even kort samengevat: We hebben afgelopen 12 jaar gewerkt aan een immunologische switch in IgG antistoffen die aangeschakeld word in response tegen alloantigenen (denk aan anti-bloed plaatjes en Rhesus D antigen bijn rode cellen in het zwangerschap). De switch is gebrek in fucose in de Fc wat betekent tot 40x sterkere binding aan IgG-Fc receptoren (FcγRIIIa en b) en soms tot alles of niet myeloid respons. Hier hebben we een lange lijst publicaties die ik nu niet gaat opnoemen (deels in de prepub links onderaan). Kort door de bocht lijkt dit respons heel variable een groot deel te verklaren waarom voor sommige kinderen dit levensbedreigend kan zijn en andere niet.

In followup werk zien we dat dit uniek respons (is er bijna nooit - immers is totaal IgG altijd bijna 94% met fucose) ook vaak optreed bij enveloped virale infecties. Ook bij COVID-19 en veel sterker in mensen op ICU (zie meer verklaring in ons manuscript hier: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.18.099507v1>). Dit wordt bevestigd door een groep bij Stanford (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.15.20103341v1>) (beiden onder review door Science en Nature, respectively). Dit lijkt te kloppen met over-activatie van ons immuunsysteem via FcγR. Een vergelijkbaar response en link met ernstige kliniek is te zien bij Dengue ([Science. 2017;355\(6323\):395-398](https://doi.org/10.1016/j.sci.2017.05.003)).

De vraag is nu of dit soort respons ook mogelijk verklaart de Kawasaki-like symptomen in COVID-19? (10)(2e) kinderarts en immunoloog op het AMC, ziet al kinderen met Kawasaki en wil graag samenwerken. Maar om dit echt te testen hebben we een controle groep nodig van kinderen met anti-COVID-19 zonder klachten. De vraag is dus of we op de Target to B Corona-aanvraag kunnen rekenen en jullie hulp om deze vraag te stellen?

Hoewel we in een unieke situatie zijn en kans hebben om dit uit te vogelen (infrastructure om dit te meten zit in 3-4 labs wereldwijd zo veer ik weet), zijn er ook andere duidelijk mee bezig en is het maar een kwestie van tijd wannier anderen deze vraag gaan stellen (gelukkig - want het is belangrijk om te weten ook voor therapieën) (zie ook paper uit Stanford). Aan de andere kant willen we natuurlijk liefst ook de eerste zijn. Dus niet alleen voor deze ziekte maar ook voelen we de peer-pressure.

Mocht er vragen zijn, stel gerust. We kunnen ook bellen of skypeën - of ik kan langskomen op minimaal 1.5 m afstand :-)

Ik zie uit naar jullie antwoord en de mogelijkheden,

mvg. (10)(2e) (10)(2e)

 (10)(2e) (10)(2e) | [Immunoglobulin Research Laboratory](#) | Dept. Experimental Immunohematology |
 Sanquin Research, and Landsteiner Laboratory | Amsterdam UMC | University of Amsterdam
 Plesmanlaan 125 | 1066 CX Amsterdam | The Netherlands | Tel: (10)(2e) | Web: <http://www.sanquin.org>

From: (10)(2e), (10)(2e) (10)(2e)
Sent: Friday, May 22, 2020 11:19
To: (10)(2e) @rivm.nl
Cc: (10)(2e); (10)(2e), (10)(2e); (10)(2e), (10)(2e); (10)(2e) @lumc.nl; (10)(2e), (10)(2e)
Subject: Re: COVID-19: IgG glycosylering past in de patroon - followup in kinderen via Target to B / Corona-Pienterstudie

Ha (10)(2e),

Ter aanvulling (10)(2e) is ook onderdeel van het Sanquinteam van de Target to B Corona-aanvraag die we net met z'n allen hebben gedaan.

Groet,

(10)(2e)

Op 22 mei 2020 om 10:47 heeft (10)(2e), (10)(2e) <(10)(2e)@sanquin.nl> het volgende geschreven:

Beste (10)(2e),

Even een korte vraag (voor jou kort, voor andere heeft het wel een langere adem). Het gaat om een followup van de groter vraag die ik eerder met je over gehad heb, en dat is dus fucosylering in envelopped virale infecties (laag fucose optreed in allo-IgG en anti-envelopped viral response - en dat betekent tot 40x sterkere binding aan FcγRIIIa en b en soms tot alles of niet myeloid respons). Apart dat het niet sterk uitkwam bij RSV, maar dat kan ook een kwestie te bekijken naar antistof response tegen het 'juiste' antigen want dit response varieert heel erg van antigen/epitope tot epitope. Dat is zeker nog niet uitgebreid getest.

Nu hebben we ons grotere studie uitgebracht (non-peer-reviewed in BioRxiv: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.18.099507v1>) en COVID-19 data geïncludeerd. We zien toename van afucosyleerd IgG - alleen in anti-S en niet anti-N. Als je dan gezonder bloedbank donors vergelijkt met mensen die op ICU belanden zie je nog groter verschil waar de ICU tot heel laag fucosylering in hun anti-S IgG1. Dat zou kunnen kloppen met over-activatie van hun immuunsysteem.

Met dit in het achterhoofd vragen we nu ons af of dit ook de verklaring is in kinderen met verergerde

symptomen (Kawasaki-like). Dit is een onderwerp van (10)(2e) die je wellicht ook kent van het AMC (immunoloog en kinderarts). We hebben alles om dit te gaan meten - behalve een cohort van kinderen zonder klachten met anti-COVID-19 antistoffen. Nu is de vraag of dit niet onder de Target to B en Corona-Pienterstudie en of 50 ul beschikbaar zouden kunnen worden van ca 20 kinderen. Kan dat? Moeten we hiervoor bij jou zijn of iemand anders en wat zou de volgende stap moeten zijn?

met vriendelijke groet,

(10)(2e)

(10)(2e) | [Immunoglobulin Research Laboratory](#) | Dept. Experimental Immunohematology |
Sanquin Research, and Landsteiner Laboratory | Amsterdam UMC | University of Amsterdam
Plesmanlaan 125 | 1066 CX Amsterdam | The Netherlands | Tel: (10)(2e) | Web: <http://www.sanquin.org>

Disclaimer: <http://www.sanquin.nl/e-maildisclaimer>
