

**Understanding the two faces of the COVID-19 immune response to predict clinical course and define strategies for early and late phase intervention**

(10)(2e)

(UMCU) en

(10)(2e)

(RIVM)

**ONDERZOEKSVRAAG**

Het afweersysteem speelt een opvallende dubbelrol bij COVID-19, de ziekte veroorzaakt door het nieuwe coronavirus SARS-CoV-2. Een effectieve afweerrespons zorgt dat het virus aangevallen en opgeruimd wordt, maar als dat niet goed lukt, lijkt een hyper-activatie van het afweersysteem te ontstaan dat juist tot ernstige problemen leidt.

**We moeten dus weten hoe en wanneer de afweer ontspoot en hoe we dit gericht zouden kunnen monitoren en behandelen.**

**URGENTIE**

Op dit moment is het onmogelijk om te voorspellen wie een milde of ernstige vorm van COVID-19 zal ontwikkelen. Bovendien tasten we in het duister over wat er precies misgaat in de afweer bij patiënten met een ernstig verloop en hoe we hen het best kunnen behandelen. Het gebruik van afweer-onderdrukkende medicatie is een van de mogelijke strategieën.

**HYPOTHESE**

Bij chronische en ernstige vormen van COVID-19 lijkt het virus niet goed te worden opgeruimd. Omdat de afweer hierbij een cruciale rol speelt hebben wij de volgende hypothesen:

- 1) Uitputting en ontregeling van T-lymfocyten draagt bij aan het persisteren van SARS-CoV-2, met hyper-inflammatie als gevolg.
- 2) COVID-19 patiënten kunnen worden ingedeeld op basis van eiwitten die vrijkomen in het bloed bij die ontregeling en door het meten van de functie (activiteit, uitputting, ontregeling) van de afweercellen.

**PLAN VAN AANPAK**

In een samenwerking tussen het UMC Utrecht en het RIVM brengen we in twee longitudinale COVID-19 patiënt cohorten de afweer in kaart. De samples zijn al verzameld, inclusief gezonde, en ziektecontroles. Door het meten van functionele afweer en circulerende eiwitprofielen in patiënten van verschillende leeftijden en met een zeer breed spectrum van ziekte-ernst ontwikkelen we een model van de onderliggende afweerrespons in verschillende fasen van COVID-19. Daarnaast zullen we voorspellende biomarkers identificeren en valideren en inzicht geven in mogelijke targets voor interventie en optimale timing voor specifieke interventies.