

Human tissue-specific integrated approach to reconstruct COVID-19 pathogenesis and identify prognostic biomarkers and therapeutic targets

(10)(2e) (UMCG) en (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) (RIVM)

SARS-CoV-2 veroorzaakt een variabel ziektebeeld, van asymptomatische/milde infecties tot intensive care opname en overlijden. De mechanismen die hieraan ten grondslag liggen zijn nog niet goed bekend. Er zijn aanwijzingen dat de initiële afweerreactie van het neusepitheel een belangrijke rol speelt in het bepalen en/of voorspellen van het verdere ziekteverloop. Daarnaast kunnen antistoffen, naast bescherming, mogelijk ook juist bijdragen aan pathologie door het verergeren van de infectie en/of ontsteking. Tijdens ernstige COVID-19 is long endotheel (cellen die bloedvaten vormen) beschadigd en het is niet bekend of dit wordt veroorzaakt door het virus zelf of door de ontstekingsreactie als gevolg van infectie van andere cellen.

In dit project zullen we de verschillende stadia van COVID-19 in kaart brengen (*in vivo*) en reconstrueren (*ex vivo*) om daarmee unieke inzichten te verkrijgen in de pathogenese van de ziekte. Wij zullen mild, ernstig en zeer ernstig zieke patiënten in de tijd volgen door middel van serologische analyses en *state-of-the-art* transcriptomics op neus- en longweefsel. Daarnaast zullen wij *ex vivo* modellen gebruiken voor het bestuderen van de virus-geïnduceerde reactie in primair humaan neusepitheel, long endotheel en immuuncellen in aan- of afwezigheid van antistoffen. Door deze unieke combinatie kunnen wij een geïntegreerde aanpak opzetten voor het ontrafelen van de mechanismes verantwoordelijk voor COVID-19 pathogenese. We verwachten hiermee prognostische biomarkers en aangrijpingspunten voor therapieën te identificeren.

Het verzamelen van patiëntmateriaal is reeds gestart en alle benodigde apparatuur en expertise is aanwezig in ons multidisciplinaire team van virologen, immunologen, moleculair biologen en klinici om binnen afzienbare tijd een belangrijke bijdrage te leveren aan de strijd tegen het virus dat de wereld nu al maanden in zijn greep houdt.

(1907/2000)