

ZonMw programma second wave corona, april 2020

Projectvoorstellen met het Cib als hoofdaanvrager:

#	Indiener (centrum + naam)	Onderwerp	Korte beschrijving of abstract	Partners binnen RIVM	Partners buiten RIVM
1	(10)(2e) (IIV)	The gut microbiome in COVID-19  <i>Or broader: frailty/immunological biomarkers and induction of specific immunity</i>	<p><b>Rationale:</b> The growing aging population is at increased risk for infections, fact that has become increasingly evident in the current COVID-19 pandemic. Innovative strategies designed towards protection of this at risk population would therefore provide a major public health benefit. The gut microbiome plays a key role in protection against respiratory infections, modulating the immune system locally and at distal sites.</p> <p><b>Goal:</b> To identify microbiome and immune biomarkers for susceptibility (or as a result) to COVID-19 infection in older adults, in comparison to a young population.</p> <p><b>Approach:</b> Within the project VITAL, we collected fecal samples in a cohort of 150 older adult individuals (&gt;65 y.o.) in comparison with 150 healthy young participants (25-64 y.o.). A second sampling time is scheduled within the coming months. This provides a unique dataset of pre- and post-COVID-19 sampling times, with which we can address predisposing factors or susceptibility to disease. Furthermore, microbiome data will be combined with immunological and health data. Potential microbial biomarkers for susceptibility will be grown and tested in our in-vitro gut epithelial model, where we will study the downstream (innate) immune responses for the design of potential interventions.</p>	<p>IIV ( (10)(2e) ) (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e), IDS ( (10)(2e) ) (10)(2e), EPI ( (10)(2e) ) (10)(2e), Z&amp;O ( (10)(2e) ) (10)(2e)</p>	<p>WUR ( (10)(2e) ) (10)(2e)</p>

			<p>Relation to other (active) projects :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SPR TRluMPH (RIVM microbiome platform)</li> <li>- VITAL (vaccines and infections in the aging population)</li> </ul> <p><i>Relatie naar zomnw calltekst:</i>  <i>Aandachtsgebied 2: zorg en preventie. Sub, onderzoek naar verloop van individuele en groepsimmunitet, zowel voor als na besmetting, zowel virusfactoren als gastheer(mens)factoren.</i></p>		
2	(10)(2e)	Heeft COVID-19 infectie effect op vaccinatie response (en wat zijn daarin bepalende factoren)	<p>Studie naar PPV23 vaccinatie bij ouderen die in najaar wordt uitgerold b(75-79 jaar) waarin we op baseline gezondheids parameters (voor identificeren kwetsbaarheid), als het kan baseline immunol biomarkers en eerdere exposure aan COVID (bewezen infectie en/of antistoffen) in kaart brengen en vervolgens na 1 maand de response (mn antistof) op de vaccinatie meten. In parallel of ter vergelijk kan hier de VITAL studie tegenaan gelegd worden. Die PCV13 vaccinatie gaan krijgen.</p>	(10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e)	
3	(10)(2e)	Invloed van kwetsbaarheid op covid-19 infecties en afweer response	<p>Gebruik makend van Doetinchem cohort waarin kwetsbaarheid goed is documenteerd mbv vragenlijsten en serologie nagaan wie ge-exposeerd is aan COVID-19 en zien welke gezondheidsparameters van invloed zijn op kwetsbaarheid en mbv opgeslagen serum immunologische of andere biomarkers (metabolomics ed kan ook) identificeren die kwetsbaren identificeren.</p>	(10)(2e)	
4	(10)(2e), Cib-Z&O (10)(2e), Cib-Z&O (10)(2e), Cib-	The role of prior exposure to coronaviruses in severity of COVID-19 through antibody-dependent enhancement (ADE)	<p>SARS-CoV-2 has not spread equally over the Netherlands and regional clusters exist. Interestingly, spatial analyses of confirmed COVID-19 cases indicate that also the severity of infection in confirmed cases shows regional differences, suggesting a spatial factor might be involved. Prior exposure to (especially animal) coronaviruses could be</p>	(10)(2e), Cib-Z&O (10)(2e), Cib-Z&O (10)(2e), Cib-	(10)(2e), arts-microbioloog Deventer Ziekenhuis (10)(2e) UU Faculteit

<p>IDS (10)(2e), Cib- EPI (10)(2e), IIV- IMM</p>		<p>regionally distributed, and although antibodies are generally protective, antibody-dependent enhancement (ADE) is known to occur for coronaviruses. We hypothesize that prior exposure to (animal) corona viruses can induce ADE and thereby increase severity of COVID-19. We want to test this hypothesis by addressing the following research questions:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- To which (animal) coronaviruses does (part of) the Dutch population have antibodies?</li> <li>- Do these antibodies to other coronaviruses cross-react with SARS-CoV-2 <i>in vitro</i>?</li> <li>- Is the presence of these antibodies to these other coronaviruses related to severity in COVID-19 patients?</li> </ul>	<p>IDS (10)(2e), Cib-EPI (10)(2e), IIV-IMM</p>	<p>Diergeneeskunde ...</p>
<p>5  (10)(2e)</p>	<p>Role of crossreactive antibodies towards circulating coronaviruses in protection or ADE in humans</p>	<p>In ouderen hebben we in verschillende griepseizoenen infecties in kaart gebracht. Zowel in ouderen met bewezen Coronavirus infecties in deze seizoenen als ouderen met andere bewezen infecties of niet geïnfecteerden hebben we de serologie in kaart gebracht. Een subset van deze ouderen zit momenteel in het VITAL cohort, maar een aanvullend deel van eerdere deelnemers kunnen we benaderen om nu in de nwe pandemie de antistof response tegen het huidige coronavirus te relateren aan eerdere exposure van circulerende coronaviruses om te bepalen of deze beschermend of juist niet werken. Verdere karakterisatie van de antistoffen is mogelijk in in vitro epitheelmodellen en zal uitwijzen of een vaccin dat antistoffen opwekt bescherming gaat bieden.</p>		
<p>6  (10)(2e)</p>	<p>Fretten model als COVID-ziekte model ter identificatie van immunologische processen en testen van vaccin concepten.</p>	<p>Fretten zijn een uitgelezen diermodel voor respiratoire infecties. Het model kan gebruikt worden voor humoraal en cellulair immunologisch onderzoek en om verschillende vaccinconcepten in te testen. Het model met bijbehorende uitlees assays en parameters is reeds goed werkend voor influenza infecties. Deze unieke bestaande ervaring en beschikbare data vormen bij uitstek goed vergelijkingsmateriaal voor SARS-CoV-2 infecties. Studies zullen zich richten op meerdere stadia van de infectie en ziekte en de daarmee gepaard gaande humorale en cellulaire immuun responsen. Aangezien SARS-CoV-2 ook een enteraal virus lijkt te zijn is onderzoek naar de interactie met het microbiom een interessant onderzoeksthema. Deze interactie zou een rol kunnen spelen bij de inductie van een immuunrespons tegen het virus en de duur van uitscheiding via feces. Ook hiervoor zijn de technieken en analyses reeds opgezet en werkend. Gepaard aan fretten infectie studies, worden er infecties op humane primaire luchtweg epitheel cellen die de wand van de luchtwegen</p>	<p>(10)(2e), (10)(2e), (10)(2e), (10)(2e), (10)(2e), (10)(2e), (10)(2e), (10)(2e), (10)(2e), (10)(2e), en (10)(2e), (10)(2e).</p>	

			vormen uitgevoerd uit de neus en bronchiën. De reactie van de humane luchtweg epitheel cellen wordt vergeleken met wat er in het fretten diermodel gebeurt. Daarnaast kunnen deze epitheelculturen gebruikt worden om meer inzicht te krijgen in de werking van specifieke antistoffen tegen SARS-CoV-2.		
7	(10)(2e)	Use of novel models to identify the role of antibodies and medication in protection against COVID-19	Using different model systems to test protective effect of antibodies, the working mechanisms of protection, immunomodulatory and blocking peptides and molecules to identify vaccine effectiveness and therapeutic agents		

Projectvoorstellen met een andere partij als hoofdaanvrager en het Cib als partner:

#	Indiener (naam + organisatie)	Onderwerp	Toelichting	Partners binnen RIVM	Partners buiten RIVM
1	UMCG	Serologische response in lifelines tijdens pandemie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- What is the total number of SARS CoV-2 infected (exposed) individuals among the Lifelines participants (seroprevalence)?</li> <li>- Is there a relationship between the magnitude of the SARS CoV-specific antibody titer and disease severity (as retrieved from the questionnaires)?</li> <li>- Is there a relationship between antibody titers to other human coronaviruses and the titers to SARS CoV-2? (positive: enhanced susceptibility to (coronavirus) infections?; negative: (partial) cross-protection?)</li> <li>- Is there a relationship between infection with SARS CoV-2 and the general immune status (measured as total amount of IgG, if possible also pro-inflammatory cytokines etc)?</li> <li>- How did coronavirus-specific and total IgG develop over time? &gt; comparison with earlier taken samples &gt; can changes predict disease outcome?</li> </ul>	(10)(2e) (10)(2e)	Anke Huckriede (10)(2e) (UMCG) (10)(2e) (UMCG)
2	UMCU/RIVM	Classification of COVID-19		(10)(2e)	(10)(2e)

	(10)(2e) / (10)(2e) (10)(2e) / (10)(2e) (10)(2e)	patient based on inflammatory protein profiles , dominant immune signatures and memory formation	<p>Identification and treatment of hyper-inflammation using existing, approved therapies with proven safety profiles is an important strategy to address the immediate clinical need for reducing morbidity and mortality of COVID-19 infected patients. We therefore propose classification of COVID-19 patients based on (1) their inflammatory protein profiles and (2) dominant immune cell signatures in blood (3) Humoral and cellular immune responses (antibodies as well as T and B cell memory levels.</p> <p>By comparing hospitalized (IC or cohort-department) patients at UMCU/VUMC and infected persons at home with mild symptoms/asymptomatic or uninfected, we will see difference in inflammatory profiles and induction of immunity which will help to classify COVID-19 patients and identify pathogenic and protective immune mechanisms of disease.</p> <p>2 paths to follow: broad analysis of inflammatory pathways with O-link platform and specific analysis of pro-inflammatory markers and antiviral cytokines using a sensitive approach: Quanterix platform (VUMC)</p>	(10)(2e) (10)(2e)	(UMCU) CharlotteTeunissen (VUMC)
3	UMCU/Radboud/LUMC/RIVM (10)(2e)	Immunological responses in the BCG vaccination trial	<p>1500 health care workers were vaccinated with BCG (and currently trial in elderly ongoing) to induce an innate memory state that may partially protect individuals from (severe) disease.</p> <p>From these participants blood samples will be taken to look at innate immune profiles (Radboud), BCG specific induced immune changes (transcriptomics? LUMC) and immune phenotypes, antibody and T cell profiles (UMC/RIVM), to understand the potential working mechanisms of BCG OVID disease.</p>	(10)(2e) LUMC (10)(2e) Radboud (10)(2e) (10)(2e) UMCU, (10)(2e) IIV	
4	AUMC sponsor	Covid-19 in autoimmune disorders: prevalence, disease course, risk factors and immunity	RIVM is currently partner in the Health Holland consortium T2B (Target2B), investigating aberrant B cell immunity underlying B cell autoimmunities and B cell oncologies. In the ongoing collaboration RIVM shares knowledge, data and (limited) samples from Pienter studies as healthy controls in the Dutch population. In the present call Target2B proposes a study to investigate the impact of immunological frailty or treatment on Covid-19 immunity to enable advices on daily life restrictions	IMS ( (10)(2e) (10)(2e) ) (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) ) , IMM ( (10)(2e) ) ( (10)(2e) ) ( (10)(2e) )	AUMC, LUMC, MUMC, UMCG, EUR, Sanquin

			and choice of immunosuppressive treatments in patients with various autoimmune diseases and guidance of future immunization strategies. The T2B infrastructure with close collaboration between different university hospitals, RIVM and Sanquin provides a unique opportunity to perform in depth analysis of Covid-19 immunity in both patients and healthy controls.		
--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--