

To: (10)(2e) <(10)(2e)@sanquin.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>;
Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; 'Kuijpers, T.W.' <(10)(2e)@amsterdamumc.nl>;
 (10)(2e) <(10)(2e)@sanquin.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@sanquin.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@lumc.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@lumc.nl>
From: (10)(2e) <(10)(2e)@sanquin.nl>
Sent: Tue 6/9/2020 3:25:14 PM
Subject: RE: Antw: COVID-19: IgG glycosylering past in de patroon - followup in kinderen via Target to B / Corona-Pienterstudie
Received: Tue 6/9/2020 3:25:15 PM

Beste (10)(2e)

We hebben je vraag besproken en we zijn het er allemaal over eens dat het een hele relevante zinvolle vraag is. We hebben samples beschikbaar uit een eerdere vries/dooi ronde waar zeker nog 50 ul serum in zit. Ik zal een selectie maken van kinderen met een positieve PCR maar zonder klachten. We hebben bloed afgenomen om dag1 en 14-21 dagen later. Welk tijdstip wil je hebben? Een paar kinderen waren op dag 1 al positief maar de meeste werden pas later positief.

Groeten,

(10)(2e)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@sanquin.nl>
Sent: maandag 8 juni 2020 11:08
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>;
 (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>;
 (10)(2e) <(10)(2e)@amsterdamumc.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@sanquin.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@lumc.nl>;
 (10)(2e) <(10)(2e)@sanquin.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@lumc.nl>
Subject: Re: Antw: COVID-19: IgG glycosylering past in de patroon - followup in kinderen via Target to B / Corona-Pienterstudie

Beste Allemaal,

Is iets uit de FFX overleg gekomen wat impact heeft op de vraag of we sera/plasma van kinderen zonder klachten met anti-COVID-19 kunnen vergelijken op glycosylering in kinderen met Kawasaki-achtige klachten?

Even een kort melding: donerderdag heb ik gehoord dat we door mogen gaan naar de laatste ronde ZonMW COVID-19 aanvraag over glycosylering IgG in COVID-19. Deadline is over een week. Lijkt me logisch om deze vraag hier ook in te bouwen - als jullie mee eens zijn (ook afhankelijk Taco Kuijpers in de cc).

mvg. (10)(2e)

 (10)(2e) <(10)(2e)@sanquin.nl> | Dept. Experimental Immunohematology |
 Sanquin Research, and Landsteiner Laboratory | Amsterdam UMC | University of Amsterdam
 Plesmanlaan 125 | 1066 CX Amsterdam | The Netherlands | Tel +31 (0)6 (10)(2e) | Web: <http://www.sanquin.org>

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Sent: Friday, May 29, 2020 14:39
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>;
 (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>;
Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>;
 (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (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-Pienterstudie

Volgende week donderdag is er weer FFX overleg, kan het tot dan wachten om het te bespreken?

Gr (10)(2e)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@sanquin.nl>
Sent: donderdag 28 mei 2020 15:02
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (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-Pienterstudie

Bedankt voor de positieve reacties. We hebben ongeveer 50 ul nodig en dan meten we totaal IgG en anti-S. Evt ook specifiek anti-RBD. Anti-N kan ook maar is niet relevant voor deze vraag. Functioneel zijn we via (10)(2e) AMC gestart - hij ziet dat IL6 macrophaag/DC respons is afhankelijk van fucosylering can anti-S. Dus die kant ziet ook belovend uit.

Mvg (10)(2e)

Sent from [Outlook Mobile](#)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Sent: Thursday, May 28, 2020 2:11:20 PM
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@sanquin.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (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-Pienterstudie

Dit is zeker een superrelevante vraag! * Wat betreft volume is er waarschijnlijk maar heel weinig nodig, dat was bij RSV in elk geval zo.

Weet iemand hoeveel seropositieve kinderen er nu in de FFX studie zitten?

@(10)(2e), kunnen jullie dit voorleggen aan het FFX overleg?

@(10)(2e), kijken jullie naast glycosylering ook nog naar functionaliteit van de antistoffen?

Groet,
 (10)(2e)

(10)(2e), (10)(2e)
 Postdoctoral Researcher

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 (10)(2e)
 (10)(2e)@rivm.nl

[\(10\)\(2e\)](https://www.linkedin.com/in/(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)@sanquin.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Subject: Antw: COVID-19: IgG glycosylering past in de patroon - followup in kinderen via Target to B / Corona-Pienterstudie

Ik denk ook dat FFX beter is om deze vraag te beantwoorden. Er is regelmatig overleg over FFX met IIV en IDS (10)(2e) en (10)(2e) 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)@sanquin.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Onderwerp: FW: COVID-19: IgG glycosylering past in de patroon - followup in kinderen via Target to B / Corona-Pienterstudie

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-Pienter, 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 | V.062
 Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

T (+31) 030 (10)(2e)
 (10)(2e)@rivm.nl

[\(10\)\(2e\)](https://www.linkedin.com/in/(10)(2e))

From: (10)(2e) <(10)(2e)@sanquin.nl>
Sent: donderdag 28 mei 2020 13:23
To: (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@sanquin.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) (10)(2e) (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) @lumc.nl; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) (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 (10)(2e) en (10)(2e) beste (10)(2e) en (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 bijv 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? Taco Kuijpers, 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 (infrastructuur om dit te meten zit in 3-4 labs wereldwijd zo ver ik weet), zijn er ook andere duidelijk mee bezig en is het maar een kwestie van tijd wanneer 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 skypen - of ik kan langskomen op minimaal 1.5 m afstand ;-)) om dit persoonlijk beter uit te leggen.

Ik zie uit naar jullie antwoord en de mogelijkheden.

mvgr (10)(2e) (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 +31 (0)6 (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) @lumc.nl; (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)s 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)@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 enveloped virale infecties (laag fucose optreed in allo-IgG en anti-enveloped 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 Taco Kuijpers 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) (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 +31 (0)6 (10)(2e) | Web: <http://www.sanquin.org>

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

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is verzonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. Het RIVM aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.
www.rivm.nl De zorg voor morgen begint vandaag

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message. RIVM accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

www.rivm.nl/en Committed to health and sustainability

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

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is verzonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. Het RIVM aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.
www.rivm.nl De zorg voor morgen begint vandaag

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message. RIVM accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

www.rivm.nl/en Committed to health and sustainability

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