

Immunologisch onderzoek naar PACS/Long COVID-19

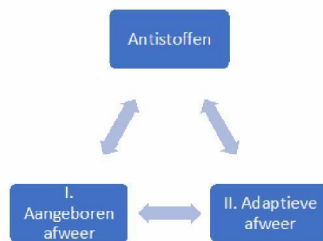
INTRODUCTIE

Een deel van de mensen die geïnfecteerd zijn met SARS-CoV-2 ontwikkelen *post acute COVID syndrome* (PACS), ook wel long COVID genoemd. Vaak betreft het mensen die milde (eg, niet opgenomen in het ziekenhuis) COVID-19 doorgemaakt hebben.

PACS betreft een breed scala aan klachten, waaronder veel verschillende fysieke klachten zijn waarbij een rol van het immuunsysteem denkbaar is, bijv. kortademigheid, hart en vaatziekten, neurologische klachten, diabetes. Het bloed kan als bron voor onderzoek dienen voor meerdere van deze klachten waar die immuun-gemedieerd zijn. Onderzoek naar immuun-gemedieerde klachten liggen ook het meest voor de hand voor de afdeling Immunologie voor infectieziekten en vaccins (IIV) van het RIVM.

Bij immuun-gemedieerde klachten zijn er grofweg twee mechanismen te onderscheiden: 1) een overreactie van het immuunsysteem en 2) een immuunrespons die niet adequaat het virus opruimt.

Helaas is er nog veel onduidelijk over de rol van het immuunsysteem in PACS. In de figuur hieronder wordt samengevat welke onderdelen van het immuunsysteem betrokken zijn bij de reactie tegen SARS-CoV-2, vervolgens wordt ingegaan wat er inmiddels al wel beschreven is (studies zijn lang niet altijd definitief door eg inclusie criteria, diversiteit aan PACS klachten en verschillen in methodologie).



Figuur 1. Onderdelen van het immuunsysteem betrokken bij de afweer tegen SARS-CoV-2. De aangeboren afweer is de eerste reactie tegen een nieuwe ziekteverwekker. De aangeboren afweer (I) is in staat algemene patronen van ziekteverwekkers te herkennen en daardoor actief te worden om de ziekteverwekker op te ruimen. De aangeboren afweer activeert de adaptieve afweer (II) die daardoor leert een ziekteverwekker in de toekomst sneller te herkennen. Daarnaast stuurt de adaptieve afweer de afweer reactie verder aan, inclusief het aansporen van B cellen voor de productie van antistoffen die het virus herkennen. Antistoffen kunnen het virus direct neutraliseren, alsook interacteren met de aangeboren afweer om het opruimen van het virus effectiever en sneller te maken.

WAT IS ER BEKEND

Een aantal dingen die wel beschreven zijn:

- Achterblijvend virus: Virus is in PACS in verschillende locaties aangetoond. Klachten verminderen na een vaccinatie of antivirale therapie, wat suggereert dat er nog virus aanwezig kan zijn dat na vaccinatie of antivirale therapie wel effectief opgeruimd kan worden.
- Afwijkende antistof response: met name lagere levels van meerdere antistof typen.
- Afwijkende reactie van het aangeboren (niet-specifieke) deel van het immuunsysteem
- Afwijkende reactie van het adaptieve (specifieke) immuunsysteem

Verbanden die aangetroffen zijn en aannemelijk een rol kunnen spelen zijn de verminderde productie van antistoffen en de lagere aantallen en morfologisch afwijkende cellen van het aangeboren immuun systeem, de monocyten/macrofagen, neutrofielen en NK cellen, en het adaptieve immuun systeem, de T en B cellen.

1. De rol van antistoffen

Antistoffen zijn een belangrijke maat voor de immuniteit tegen SARS-CoV-2. Antistoffen tegen het Spike eiwit van SARS-CoV-2 kunnen het virus neutraliseren en daarbij bieden die antistoffen bescherming tegen het virus. Er zijn meerdere soorten antistoffen die verschillende functies hebben en daarmee ook verschillen in de capaciteit om het virus te neutraliseren of andere delen van het immuunsysteem te rekruteren. De vraag is of de profielen van de typen antilichamen verschillen tussen mensen met en zonder PACS na infectie met SARS-CoV-2.

Dit onderzoek gebeurt in serum of eventueel plasma van het bloed. Daarin zijn naast antistoffen ook andere factoren die een rol kunnen spelen bij de ontsteking en bloedstolling als ook bloedvaten bij PACS meetbaar zijn.

2. De Rol van immuun cellen

Immuun cellen zijn essentieel voor het bestrijden van infectieziekten. Daarnaast spelen de immuun cellen ook een rol bij ontstekingen en kunnen daarmee schadelijke effecten hebben de mens. De vraag is dus enerzijds, of mensen met PACS en te sterke cellulaire afweerreactie op virus hebben, of juist verzwakt waardoor het virus minder effectief bestreden wordt. De rol van immuun cellen speelt zich op 2 niveaus af: I) de aangeboren afweer die een bredere afweerreactie geeft en de eerste lijn in de afweer vormt en II) de adaptieve afweer die o.a. getraind wordt na een infectie of vaccinatie om in de toekomst een ziekteverwekker sneller te herkennen en te kunnen bestrijden.

Op niveau I van de aangeboren afweer kan het zijn dat de afweerreactie niet adequaat is doordat het een suboptimale uitkomst geeft waardoor er wel activatie van de afweer optreedt maar niet de meeste effectieve om het virus te bestrijden of te heftig met restschade tot gevolg die tijd nodig heeft om op te lossen en daardoor langdurig klachten geeft. De reactie van aangeboren immuun cellen is normaliter kortdurend van aard

Op niveau II, de adaptieve afweer die naast door infecties ook door vaccinaties geïnduceerd wordt speelt mogelijk een belangrijke rol in het verminderen van het risico op PACS. Omdat dit cellen zijn die specifieke stukjes van het virus herkennen en dan vervolgens geactiveerd raken kan gekeken worden in het laboratorium hoeveel virus er herkend wordt, en hoe de cellen vervolgens reageren. Cellen van het adaptieve immuun systeem vormen immuun geheugen, waardoor ze na blootstelling nog aangetroffen kunnen worden in het bloed.

3. De rol van bloedvat en ontstekingsmediatoren

Een deel van de PACS klachten lijkt te komen door een ontstekingsreactie, die te meten is in het bloed door verhoogde niveaus van ontstekingsmediatoren. Daarnaast zijn in een deel van de patiënten met PACS afwijkingen in de vaatwand en/of bloedstolling aangetroffen. Ook deze resulteren in afwijkende niveaus van verschillende eiwitten die in het bloed meetbaar zijn.

MOGELIJKE ONDERZOEKSACTIVITEITEN

- In principe, kan dit samen een volledig PhD project zijn.

WP1: Verkrijgen van samples

METC aanvraag, studie voorbereiding, identificatie en monsterverzameling van goed gedefinieerde PACS patiënten en bijpassende controles waarvan cellen beschikbaar zijn of verzameld kunnen worden. Extra aandacht is nodig voor goede inclusiecriteria, wat ook een manco is in de verschillende studies waar diverse criteria gebruikt zijn. Deze zelfde inzameling van cellen levert tevens materiaal op voor antistofbepalingen.

Uitdaging gaat hier zijn het vinden van patiënten, rekening houdend met vaccinatiestatus, duur sinds klachten, aard van de klachten etc. Dus voorbereidend werk nodig om goede criteria op te stellen. Dit zouden mogelijk deelnemers VASCO, PICO, wellicht lifelines kunnen zijn?

Kosten:

Indien 25 patiënten nodig zijn kost deze inzameling 50 000 euro, waarbij we ervan uitgaan dat we voor controles bestaand materiaal kunnen gebruiken (controles zijn inmiddels ook moeilijk te verkrijgen omdat de meesten inmiddels gevaccineerd zijn). Kosten dekken METC aanvraag, bloedafnames op locatie, bloedsamples verwerken en cellen + serum biobanken.

WP2: Het bepalen van antistof profielen, en mediators van ontsteking en pathologie.

In PACS en controles worden de verschillende antistof types doorgemeten op het herkennen van Spike van verschillende virus varianten en Nucleoproteïne (weinig veranderingen tussen varianten, dus 1 volstaat). Daarnaast wordt de kwaliteit van de antistoffen onderzocht door te kijken naar bindingssterkte (aviditeit) en het vermogen andere delen van het aangeboren immuun systeem in te schakelen (complement en cellulaire afweer). Naast de set van 25 van hierboven, kan dit uitgebreid worden met een groter sample om zo een betere analyse te kunnen doen.

Dezelfde bloedmonsters kunnen gebruikt worden voor het bepalen van andere eiwitten die betrokken zijn bij de ontstekingsreactie, afwijkende bloedstolling en vaatwandschade. Daarnaast, is opleving van andere virussen beschreven als factor in PACS. Daarom kan zeker bij herhaalde monsters van dezelfde personen op meerdere tijdstippen een goede mogelijkheid zijn om opleving van virussen die mensen bij zich dragen (EBV, CMV etc) resulterend in boosting van antistoffen een extra analyse zijn..

Kosten:

Bij 200 PACS en 200 controles zijn de kosten: 125 000 euro. Arbeid door analisten, uitgaande van data-analyses door PhD. (Minder samples naar rato minder kosten). Dit gaat uit van bestaande samples uit eg PICO en VASCO.

Materialen: 50 000

WP3: het bestuderen van de aangeboren afweer in PACS

(n=25) en controles (n=25). Cellen uit het bloed worden verzameld en gescheiden op celtypen (iig NK cellen en bijv monocyten). De aangeboren afweer cellen worden getest op hun activatie na blootstelling aan virus. De cel reactie wordt geanalyseerd door te kijken naar de cel karakteristieken door het aankleuren van eiwitten op de cellen, de uitscheiding van signaalstoffen (cytokinen) en capaciteit op een antivirale reactie.

Kosten:

1 jaar 1 fte (analist, wellicht deels op bestaande IIV SARS projecten. Wellicht deels al controle data beschikbaar). Indien PhD zijn salariskosten lager.

Materialen 20 000

WP4: het bestuderen van de adaptieve afweer

Van de PACS en controle donors worden verschillende celtypen van de aangeboren afweer geanalyseerd op hun frequentie en morfologie. Daarnaast wordt de reactie van de cellen op blootstelling aan SARS-CoV-2 en een niet-gerelateerd virus onderzocht. In contrast tot WP3 waar de algemene afweerreactie geëvalueerd wordt, kijken we hier specifiek naar cellen die geleerd hebben SARS-CoV-2 te herkennen. Referentiegroep van gevaccineerden meenemen is aan te bevelen omdat dat bescherming biedt en daarom een effectieve immuun response aantoont.

Kosten:

1 jaar 1 fte (PhD, analist, wellicht deels op bestaande IIV SARS projecten. Wellicht deels al controle en gevaccineerden data beschikbaar). Indien PhD salariskosten lager.

Materialen 20 000

WP5: data analyses en rapportages

Alle workpackages leveren een rijke set aan gegevens op waar dus data-analyses voor nodig zijn.

In de rapportages worden wetenschappelijke publicaties geschreven, en daarnaast ook toegankelijke Nederlandse samenvattingen van de resultaten