

# BREËK COVID

EEN STUDIE  
NAAR  
VERANDE-  
RINGEN IN  
AFWEER-  
CELLEN  
BIJ COVID  
INFECTIES

MAART 2024

Viroloog Jutte de Vries over het belang van breed en multidisciplinair onderzoek

Frank Staal praat ons bij over de achtergrond van de flow-cytometrie

Hoe verwerk je zo'n grote hoeveelheid gegevens? Mo Arkani scheidt duidelijkheid

Anja Garritsen vertelt hoe ze zoveel mensen bij elkaar kreeg voor dit onderzoek

Hoe en waarom we muizen vaccineren. Sebe Myeni legt het ons uit

Lees waarom mensen zoals u en ik meewerkten met dit onderzoek

# COLOFON

## MET MEDEWERKING VAN:

LUMC: Mo Arkani, Sebe Myeni, Ed Schmidt, Frank Staal, Jutte de Vries

Innatoss: Anja Garritsen

DEELNEMERS: Betsie van Beuningen, Bjorn Bon, Niek van der Dussen, Joyce Wielinga

## CONCEPT, DESIGN & TEKST:

Monique van Helden ([moniquevanhelden.nl](http://moniquevanhelden.nl))

## DISCLAIMER

*Innatoss is een diagnostisch bedrijf dat antistof testen heeft uitgevoerd in het kader van deze studie. Men heeft geen invloed gehad op de data analyse en interpretatie.*

*De inhoud reflecteert nadrukkelijk de visie van de geïnterviewden en niet noodzakelijkerwijs die van LUMC, ZonMw en/of Innatoss.*



# INHOUD



## INHOUDSOPGAVE

Colofon	2
Inhoud	3
Inleiding	4
Corona, een onderzoek	6
Ed Schmidt, project manager	8
Bjorn, deelnemer	11
Frank Staal, hoogleraar immunologie	12
Niek, deelnemer	17
Jutte de Vries, associate professor medische microbiologie	18
Betsie, deelnemer	21
Sebenzile Myeni, moleculair viroloog	22
Joyce, deelnemer	24
Mo Arkani, data analyst, medische genetica, bio informatica	26
Resultaten	28
Anja Garritsen	30
Tot slot	31

# INLEIDING

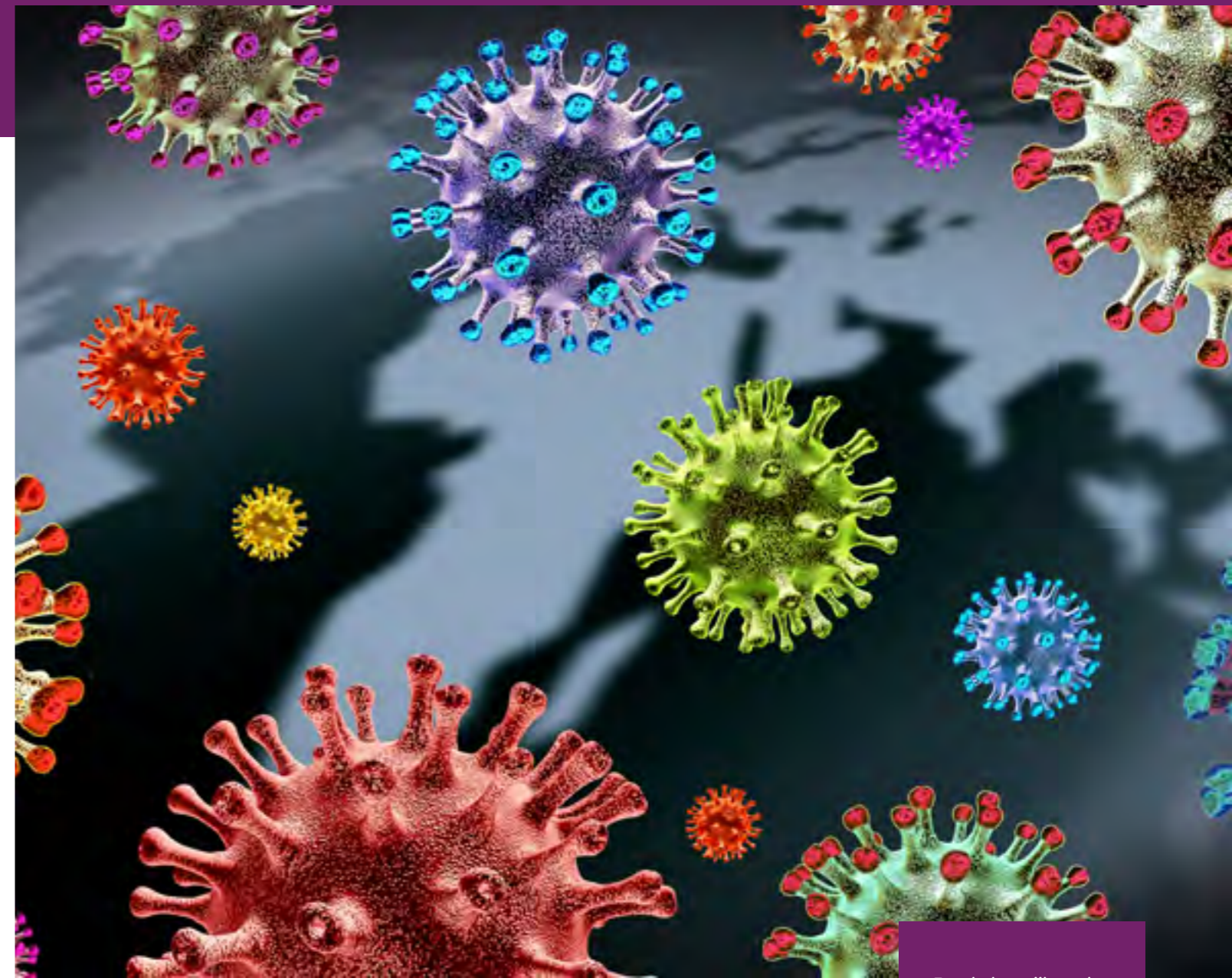
## VOORSPELLEN OF MENSEN EEN CORONA DOORBRAAKINFECTIE KRIJGEN, KAN DAT? DEZE VRAAG IS DE INSTEK VAN EEN GROOTSCHALIG ONDERZOEK, OPGEZET DOOR DR. JUTTE DE VRIES VAN HET LUMC.

Het doel van dit onderzoek is om een manier te vinden waarmee we kunnen voorspellen wie gevoelig is, of blijft, voor een corona-infectie. En dan met name gevoelig voor de zogenaamde 'doorbraak' infecties, een infectie die je krijgt ná vaccinatie of een eerdere besmetting.

Voor de meeste mensen ligt de corona pandemie inmiddels ver achter ons. Bijna iedereen heeft intussen afweer tegen SARS-CoV2 opgebouwd, door vaccinatie of door besmetting. Helaas is corona voor een behoorlijk grote groep mensen nog altijd dagelijkse werkelijkheid. Bijvoorbeeld doordat ze weer ziek worden of doordat ze na een infectie achterblijven met post covid (long covid).

### VOORKOMEN

Het opnieuw oplopen van corona, ná vaccinatie of ná een eerdere besmetting, noemen we een 'doorbraakinfectie'. Vaak zien we dat nieuwe virusvarianten daarbij een belangrijke rol spelen. Deze doorbraakinfecties zijn natuurlijk ook weer besmettelijk en vormen bovendien een risico voor kwetsbare groepen. En, zelfs na een relatief milde doorbraakinfectie, kunnen ook nog die langdurige klachten ontstaan waardoor mensen lange tijd niet optimaal functioneren. Een situatie die we natuurlijk liever zouden voorkomen.

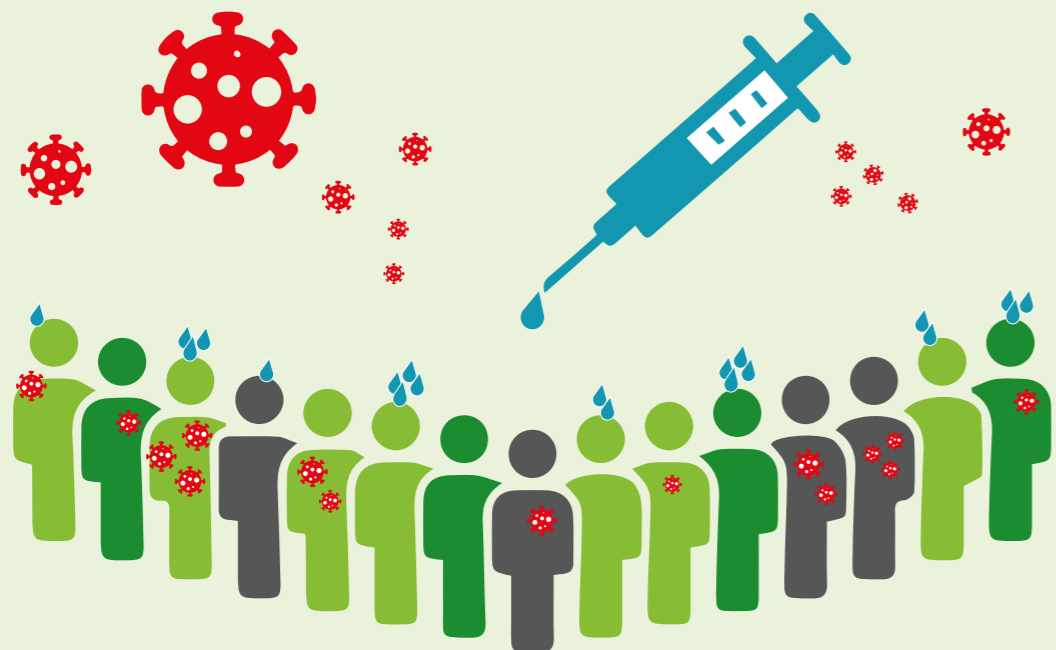


*Een belangrijk onderzoek voor mensen die veel risico lopen.*

### HET DOEL

Het doel van deze studie is om ongeveer drie tot vijf onderdelen van het afweersysteem in het bloed te vinden die bescherming bieden tegen doorbraakinfecties. Zo hopen we meer inzicht te krijgen in het risico op doorbraakinfecties, en dan vooral wie er meer risico lopen op doorbraakinfecties.

De resultaten uit dit onderzoek zullen worden gebruikt om vaccinatie-, preventie- en behandelmethoden te verbeteren. Een belangrijk onderzoek dus voor mensen die veel risico lopen.



# CORONA

**pandemie  
houdt  
de weten-  
schap nog  
atijd bezig**

**WAAROM KRIJGT DE ENE MENS WEL CORONA EN DE ANDER NIET? VIER JAAR NA HET UITBREKEN VAN DE CORONAPANDEMIE IS ER NOG STEEDS GEEN ANTWOORD OP DIE BRANDENDE VRAAG.**

En aansluitend op deze vraag: waarom krijgt iemand ondanks meerdere vaccinaties toch (weer) corona (een zogenaamde doorbraakinfectie) en waarom krijgt een ander (wel of niet gevaccineerd) het helemaal niet?

Met het programma *Kennishiaten rondom COVID-19 vaccinatie* wil ZonMw, een Nederlandse organisatie voor onderzoek in de gezondheidszorg en zorginnovatie, openstaande vragen rond dit thema beantwoord krijgen.

Het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) is één van de onderzoeksgroepen die in het daarvoor ontwikkelde project BREAK COVID onderzoek doen naar de mogelijkheid om te kunnen voorspellen wie een doorbraakinfectie met het coronavirus krijgt. Gaat het bij zo'n doorbraakinfectie om de hoeveelheid en het type virus? Zijn antistoffen in bloed of bloedcellen essentieel? Of maken sommige mensen bepaalde stoffen niet aan waardoor het virus door de barrière van het afweersysteem kan breken?

## **SAMENWERKING**

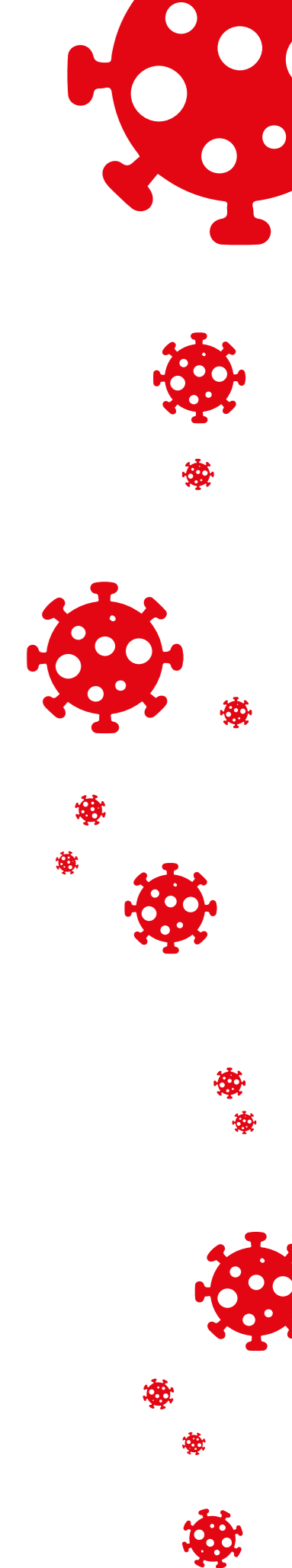
De voor dit onderzoek samengestelde onderzoeksgroep van het LUMC heeft voor het BREAK COVID onderzoek samengewerkt met Innatoss, vanwege haar uitgebreide netwerk van proefpersonen en kennis van COVID-19 diagnostiek.

Het uiteindelijke doel van dit onderzoek is om een betere vaccinatie-strategie te ontwikkelen. Niet meer elk najaar een volledige campagne opstarten, maar gericht kijken naar bijvoorbeeld een nieuwe variant van het virus en kwetsbare mensen op tijd een nieuwe prik geven. Dit zou bijvoorbeeld kunnen met een test die kan voorspellen of een nieuwe vaccinatie wel of niet nodig is.

## **IN HET PROJECT BREAK COVID ZIJN ALLE STUKJES VAN DE PUZZEL ONDERZOCHT**

Deelnemers aan dit onderzoek zijn mensen van wie al veel bekend is, maar ook mensen die extra risico lopen. Denk hierbij aan zorgverleners die vaak blootgesteld worden aan het virus of aan ouderen boven de zestig die een groter risico op ernstige ziekte hebben. De Medisch Ethische Toetsing Commissie heeft dit onderzoek goedgekeurd.

*In dit blad vind je, behalve verhalen van de onderzoekers die hebben meegewerkt, ook de ervaringen van een aantal deelnemers en een samenvatting van de eerste resultaten.*





# ED SCHMIDT

**HET IS EEN FLINKE MONDVOL: PROJECT MANAGER PANDEMIC PREPAREDNESS. IN DE PRAKTIJK BETEKENT HET DAT ED SCHMIDT VANUIT HET LUMC WERELDWIJD PROJECTEN BEGELEIDT DIE MET PANDEMIËN, ZOALS MEXICAANSE GRIEP EN COVID 19, VERBAND HOUDEN.**

## WERLDWIJD NETWERK

Als projectmanager helpt Ed met schrijven van onderzoeksprojecten, regelt de financiën die nodig zijn voor dergelijke onderzoeken en brengt de benodigde wetenschappers en andere partners bij elkaar. “Uiteraard doe ik dat niet alleen, maar met een heel team. Ik heb op het gebied van pandemieën een wereldwijd netwerk. Ik ken alle subsidieverstrekkers, ik ken de mensen die op dit vakgebied werken, ik weet van alle projecten op dit gebied. Kortom: ik kan snel schakelen en daardoor ook snel dingen in gang zetten, zoals bijvoorbeeld antivirale medicijn- en vaccinontwikkeling.”

## VEEL KENNIS VERLOREN

Ed Schmidt werkt ruim twintig jaar in dit vakgebied en heeft vooral veel kennis verloren zien gaan: “In Europa zijn we extreem slecht voorbereid op dit soort pandemieën. Tijdens de Mexicaanse griep (2009) coördineerde ik nog een consortium bestaande uit 15 verschillende National Health Institutes die vaccins of anti-virals konden maken. Daarvan zijn er nu nog twee of drie over. De

rest is opgeheven, inclusief het Nederlands vaccin instituut. Zelfs het Europese Ministerie van volksgezondheid, DG SANCO, is opgeheven.” Met een zorgelijke blik: “En daarmee is dus heel veel kennis verdwenen. Dat is heel erg zonde.”

## HET PROJECT

Hij vertelt hoe dit project tot stand is gekomen: “Dit is een samenwerking tussen diverse afdelingen van het LUMC (LUCID, Immunologie en Biomedische data science) en het bedrijf Innatoss. Innatoss is door ZonMw geaccordeerd als outsourced dienst en stelt hun kostbare patiëntenpopulatie beschikbaar zodat dit onderzoek uitgevoerd kan worden.” Met nadruk zegt hij: “Niets dan lof voor deze samenwerking. Wij werken graag samen met Innatoss, een ‘committed’ bedrijf dat de wereld beter wil maken.”

De financiële ondersteuning voor dit project komt van ZonMw. Ed legt uit hoe dit gaat: “ZonMw krijgt geld van VWS, het ministerie Volksgezondheid, voor dit soort

onderzoeken. Zij hadden dus budget en stelden dit beschikbaar voor onderzoek op corona gebied. Wij kwamen met een interessant voorstel. Eén en één is twee, zou je kunnen zeggen.”

Ed Schmidt: “Je kunt zo’n project alleen maar doen als je als academische organisatie én als bedrijf al voorbereid bent en alle expertise al in huis hebt. Met kleine ‘dedicated’ bedrijven en academische groepen die weten wat ze doen en al een basis hebben kun je snel schakelen. Op die manier werken, dat doen er maar weinig. Vanuit Europa is er sinds de laatste pandemie, waarin de grote farmaceutische bedrijven weinig verantwoordelijkheid namen, voorkeur voor samenwerking met kleine bedrijven en academische groepen. Die hebben in deze periode wel laten zien dat ze echt iets willen doen.”

Gevraagd naar de resultaten van het onderzoek legt hij uit dat hij als projectmanager wel wetenschapper is maar geen specialist op dit gebied. “Ik weet wel dat alle doelen die we wetenschappelijk gesteld hadden bereikt zijn. Daar ben ik blij mee!” En hij benadrukt nogmaals dat zijn rol bescheiden is. “Ik heb Anja Garritsen (Innatoss)

**“Snel schakelen met een wereldwijd netwerk, dat is wat ik doe.”**



**Dr. Ed Schmidt**

Project Manager  
Pandemic Preparedness  
LUMC, afdeling LUCID

aan Jutte de Vries (LUMC) voorgesteld. Jutte is vanuit het LUMC de drijvende kracht achter dit project, en samen hebben zij iets heel moois opgezet. Vanuit het LUMC hebben we een team samengesteld met de specialisten die we nodig hadden. Immunologie, statistiek en verantwoorde proefdierstudies, daar zijn we goed in. Bovendien is het LUMC sinds kort coördinator van het netwerk post covid onderzoek in Nederland. Met al deze kennis in huis konden we dus snel en flexibel opstarten.”

Ed is trots op de bijzonder hoge output van dit project, zeker gezien de lage kosten. “Wij maken in dit project geen medicijnen of vaccins, maar robuuste diagnostiek. Daarmee kunnen we voorspellingen doen op basis waarvan beleidsmakers hun beleid kunnen bepalen. En vooral internationaal wordt hier graag en veel gebruik van gemaakt.”



*Een inkijkje in één van de hoog-beveiligde laboratoria van het LUMC waar niet alleen met levende coronavirussen gewerkt wordt, maar ook met andere gevaarlijke ziektes.*

*In een BSL-3 lab wordt met speciaal getraind en hoog-opgeleid laboratoriumpersoneel gewerkt, onder zeer strenge internationale veiligheidsnormen.*

# DEELNEMER



## Bjorn

### HIJ KREEG GEEN CORONA, MAAR WAS WEL EXTREEM VOORZICHTIG.

In verband met achterliggende klachten gebruikt Bjorn Bon (51) al jaren afweerverlagende medicatie. Dat leverde hem eerder al twee keer een ziekenhuisopname op na besmetting met het 'gewone' griepvirus, dus toen covid erbij kwam wilde hij beter weten hoeveel risico hij liep. Op zoek naar meer informatie kwam hij in contact met Innatoss.

Bjorn vertelt: "Toen de eerste vaccinaties beschikbaar kwamen vroeg ik de huisarts of ik dat gelijk moest doen of dat ik beter even kon wachten op het nieuwere mRNA-vaccin vaccin. De huisarts vond dat ik moest nemen wat ik nemen kon. Omdat ik medicijnen gebruikte die mijn afweer verlagen was ik extreem kwetsbaar en dus heel voorzichtig met covid. Ik haalde dus zo gauw het kon het AstraZeneca-vaccin. Bij Innatoss kon je toen laten testen wat nou eigenlijk het effect was van dit vaccin (testen op antistoffen). Om-

dat ik toch zeker wilde zijn over de mate van bescherming deed ik die test. Uit de uitslag bleek dat ik 'nul komma nul' antistoffen had. Achteraf wel te verklaren, door de afweer verlagende medicijnen kon mijn lichaam zelf geen antistoffen aanmaken, vaccin of niet."

Vervolgens wilde Bjorn dus graag dat andere vaccin hebben, het zogenaamde mRNA vaccin, in de hoop dat dit wel zou werken. Helaas bleken zowel de GGD als het RIVM te bureaucratisch en kon hij, volgens de regels, geen ander vaccin krijgen. Bjorn lacht en zegt: "ik heb gewoon vals gespeeld. Net gedaan of ik nog niks gehad had. Op een of andere manier werkte dat. En hoewel dit vaccin beter werkte was de hoeveelheid antistoffen bij mij nog steeds niet heel hoog." Voor Bjorn waren de testen van Innatoss een 'lifesaver'. "Door die testen wist ik precies wat er aan de hand was en kon ik mijn vaccinatieplan daarop afstemmen."

Voor Bjorn was het meedoen met het BREAK COVID onderzoek een logische stap. "Ik gebruikte regelmatig testen van Innatoss, en had dus al contact met het bedrijf. Toen ze me vroegen of ik mee wilde doen met het onderzoek hoefde ik niet lang na te denken. En het leverde me ook nog wat op: extra testen en meer kennis. Win-win dus!"

Hij heeft leuke herinneringen aan de bloedprik momenten. "Van Helmond naar Oss rijden, vrouw en hond mee. Even bloedprikken bij Innatoss, en vervolgens lekker een wandeling rond de Geffense Plas maken. Een gekke aanleiding, maar een prima uitje!"

# FRANK STAAL

## HET HELE MENSELIJKE AFWEERSYSTEEM TOT IN DETAIL IN BEELD BRENGEN. DAT IS DE PASSIE VAN IMMUNOLOOG FRANK STAAL.

Frank is als immunoloog verbonden aan de afdeling immunologie en kindergeneeskunde van het LUMC. Hij studeerde Medische Biologie in Utrecht en deed een post-doc in Amerika op Stanford University. Daar kwam hij voor het eerst in aanraking met flow-cytometrie, de techniek waarmee je het afweersysteem in beeld kunt brengen door met behulp van fluorescerende markers metingen uit te voeren aan bloedcellen. In de loop van de jaren heeft hij zich gespecialiseerd in ziektes van het afweersysteem, en dan met name het stukje stamcellen en gen-therapie.

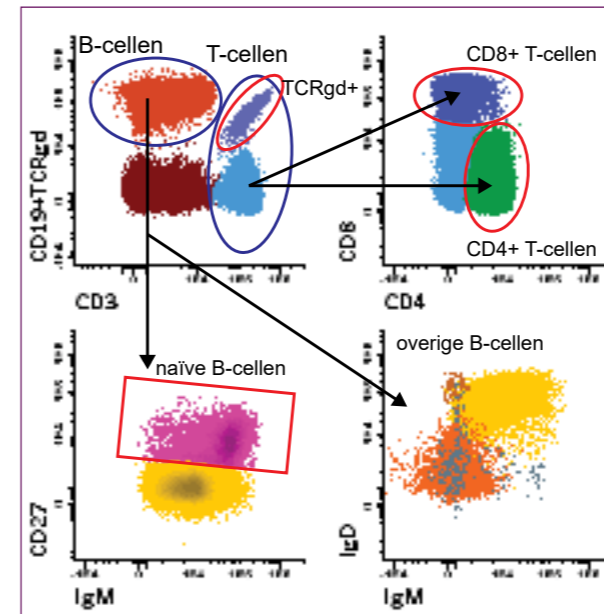
Over zijn bijdrage aan BREAK COVID zegt Frank: "Voor dit onderzoek krijgen we bloedmonsters van mensen die een 'doorbraak' infectie gehad hebben. Mensen die ondanks eerdere infecties of meerdere vaccinaties toch (weer) ziek worden van COVID-19. Wij onderzoeken het bloed van deze patiënten om te begrijpen wat er gebeurt in hun immuunsysteem. Mijn taak is vooral het coördineren van de flow-cytometrie."

Het onderzoeksteam van Frank bestaat uit post-doc Sander de Kivit en analisten Sandra de Bruin en Rosalie van der Holst. Zij zijn ver-

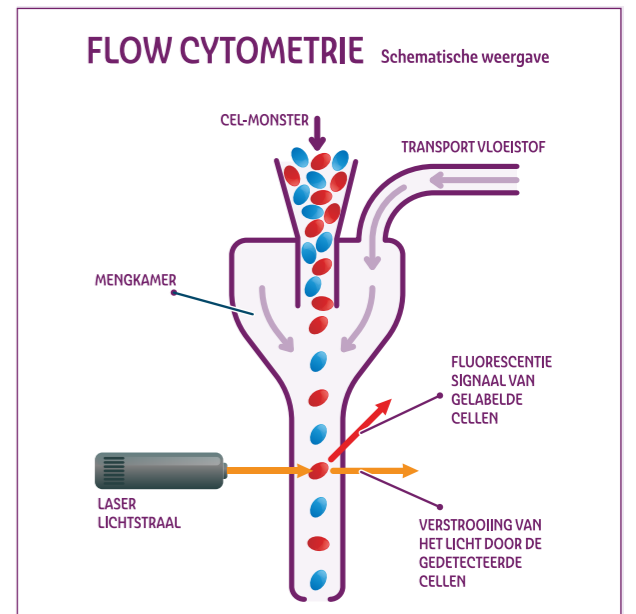
antwoordelijk voor het uitvoeren van de analyses. "De buisjes bloed van de deelnemers worden afgenomen door het Innatoss team. Eerst worden alle witte bloedcellen eruit gehaald. Daarna analyseren wij de verschillende soorten cellen, zoals geactiveerde cellen, B-cellen die antistoffen maken en T-cellen die geïnfecteerde cellen kunnen doden," legt Frank uit. "Dit doen we met behulp van een van onze flow-cytometers."

### FLOW-CYTOMETRIE

Frank Staal weet, met dertig jaar ervaring in dit vakgebied, alles van de flow-cytometrie. We duiken er dus een beetje dieper in en laten ons uitleggen wat het woord betekent en wat het apparaat doet: "Het woord zegt het eigenlijk al: cytometrie betekent het meten (metrie) van cellen (cyto). Met deze techniek meten we cellen terwijl ze in een stroom bewegen, wat we een 'flow' noemen. Om verschillende cellen te kunnen meten gebruiken we fluorescerende markers die kleurtjes geven aan verschillende eiwitmoleculen die op het celmembran zitten. Daarmee bepalen we de soort afweercel, bijvoorbeeld een B-lymfocyt, een



Globale weergave van selectie en onderverdeling van cellen op grond van expressie van bepaalde (combinaties van) markers.



Cytometrie betekent het meten (metrie) van cellen (cyto). Met deze techniek worden cellen gemeten terwijl ze in een stroom, een 'flow', bewegen.

T-Lymfocyt of een granulocyt. Als we de cellen voorbereid hebben, gaan ze het apparaat in. Binnenin activeren drie lasers de fluorescerende markers zodat de markers licht afgeven. De sensoren in het apparaat vangen dit licht op en sturen de informatie naar een computerprogramma. Dit programma analyseert de signalen en laat ons weten wat er met de cellen aan de hand is."

De promotor van Frank, destijds bij Stanford, was de uitvinder van het apparaat. Hij vertelt dat er een groot verschil is tussen toen en nu: "Toen was al heel wat dat we vier kleurtjes konden meten, tegenwoordig meten we er dertig zonder enig probleem. We weten dus heel veel meer en kunnen met deze bijzondere techniek tot in enorm detail het afweersysteem van een patiënt in beeld brengen."

### HEEL WAGENPARK

Binnen het LUMC staat een heel 'waggenpark' aan flow-cytometers, van eenvoudig tot zeer geavanceerd. Voor dit onderzoek is de Cytek Au-



Cytek Aurora, een groot, complex en kostbaar apparaat van ongeveer een half miljoen euro.

rora gebruikt, een groot, complex en kostbaar apparaat van ongeveer een half miljoen euro. "Met de flow-cytometer kunnen we de samenstelling van de bloedmonsters analyseren. We onderzoeken miljoenen cellen om te ontdekken waarom sommige mensen nauwelijks last hebben van de infectie, terwijl anderen erg ziek worden. We willen begrijpen hoe het afweersysteem van een persoon op dat moment functioneert. Dat doen we door monsters van verschillende momenten, direct na de infectie en later, te vergelijken. We zien dan de veranderingen in het afweersysteem en daarmee krijgen we waardevolle inzichten in hoe een individu omgaat met een infectie. Iedereen reageert namelijk anders."

## ONS AFWEERSYSTEEM

Op de vraag of je bij mensen die een doorbraakinfectie krijgen een andere samenstelling van hun witte bloedcellen kunt zien reageert hij enthousiast: "Dat is nou precies waar we naar op zoek zijn. Uit eerste analyses lijken er vooral verschillen te zijn in de T-cellen, de 'regelneven' van ons afweersysteem. We maken onderscheid tussen het aangeboren- en het adaptieve afweersysteem. Het aangeboren systeem reageert een beetje op elke infectie, het adaptieve systeem (T-cellen) reageert specifiek op één enkel virus. T-cellen kunnen geïnfecteerde cellen opruimen. Dit is belangrijk omdat het aangeboren systeem niet altijd in staat is om een infectie

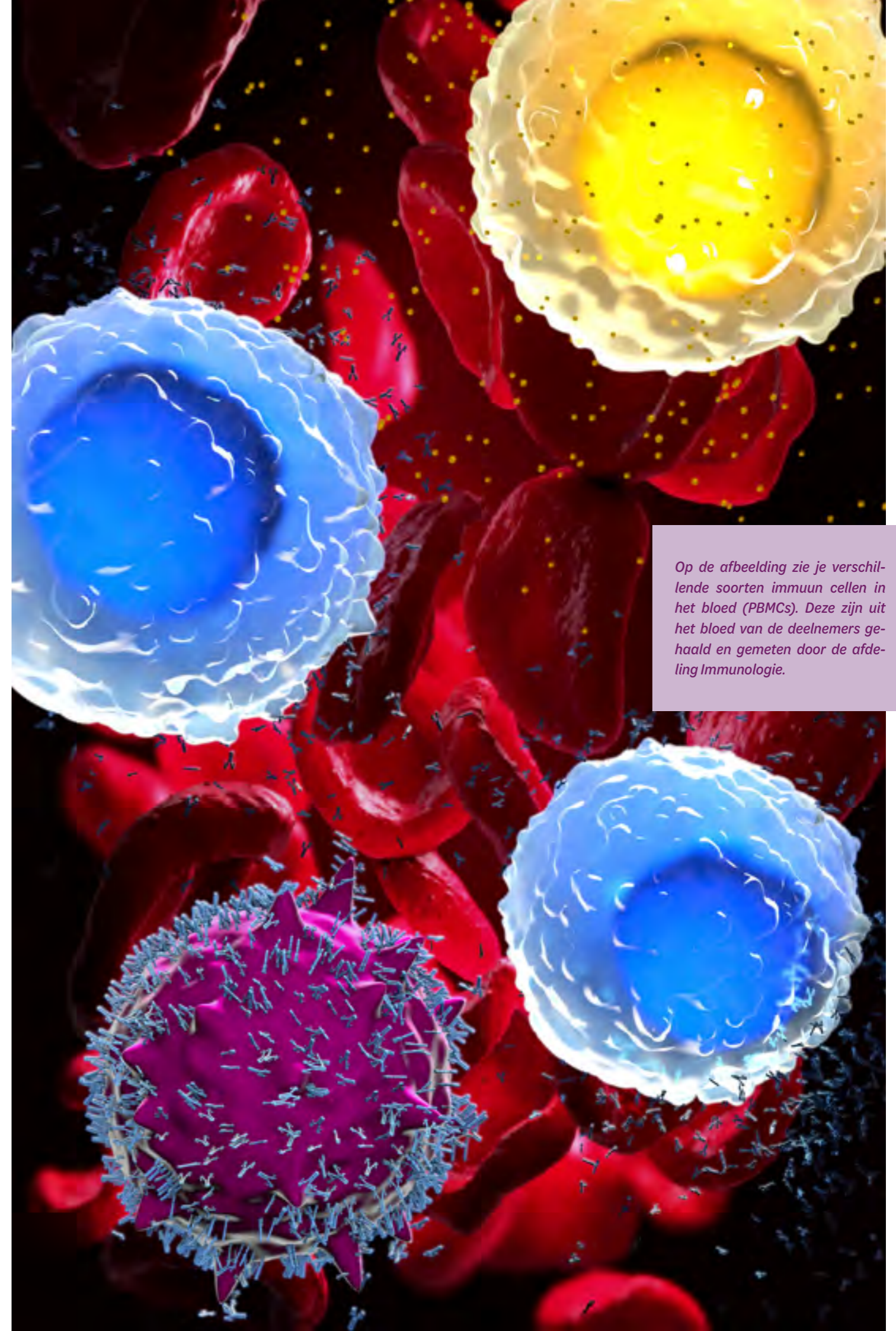
volledig te bestrijden." Frank legt uit dat bij ernstige covid-infecties het adaptieve afweersysteem mogelijk niet goed genoeg functioneert. "In plaats daarvan wordt het niet-specifieke afweersysteem, dat in feite een soort algemene reactie is, overactief. Dit kan leiden tot ontstekingen, vooral in de longen, wat ademhalingsproblemen veroorzaakt."

Frank zegt: "Het is essentieel om te begrijpen waarom dit gebeurt, zodat we in de toekomst effectievere behandelingen kunnen ontwikkelen en ernstige gevolgen kunnen voorkomen."

**"Begrijpen hoe het afweersysteem functioneert bij ernstige covid-infecties. Dat geeft ons inzicht in hoe een persoon omgaat met een infectie."**



**Prof. Dr. Frank Staal**  
Hoogleraar Moleculaire Stamcelbiologie  
LUMC, afdeling Immunologie



*Op de afbeelding zie je verschillende soorten immuun cellen in het bloed (PBMCs). Deze zijn uit het bloed van de deelnemers gehaald en gemeten door de afdeling Immunologie.*





Als een virus zich vermenigvuldigt, kan het steeds een heel klein beetje veranderen. Meestal is die verandering (of: mutatie) zo klein dat het bijna geen invloed heeft op de eigenschappen van het virus zoals hoe ziek je wordt en hoe het virus zich verspreidt. Soms zorgt een verandering er wel voor dat een virus zich anders gedraagt en bijvoorbeeld makkelijker verspreidt.

In de lijst hieronder een willekeurige greep uit alle varianten die we kennen. De lijst is eindeloos lang, op de website van het RIVM staan 5747 (sub) varianten.

In de studie zijn de in rood en grijs weergegeven virusvarianten gevonden. Grijs: gevonden in Q2-Q3, rood: gevonden in Q4, het laatste kwartaal.

BQ.1	BA.2.12.1	XBF	BA.2.86	BQ.1.1	B.1.621	EG.5	BQ.1	BA.2.12.1
BA.2.3.20	DV.7.1	XBB.1.9	<b>HV.1</b>	BA.4.6	C.37	XBB.1.16.11	BA.2.3.20	BA.1
<b>BA.2.86</b>	B.1.617.2	FL.4	BA.2	BA.3	XAK	CH.1.1	BF.7	XBB.1.5.72
XBC	EG.5.1	BA.2.75	BA.4	BA.2.12.1	XBF	XBB	XBC	B.1.351
BN.1	<b>EG.5.1.1</b>	XBB.1.5	BA.5	BA.1	XBB.1.9	BA.2.86	BN.1	P.1
CH.1.1.16	<b>EG.5.1.3</b>	EG.5	BF.7	B.1.617.2	B.1.1.529	<b>JN.1</b>	XAY	B.1.1.7
BQ.1.1	B.1.621	XBB.1.16	XBC	B.1.351	BA.2.75	BA.2	BQ.1.1	XBB.2.3.8
BA.4.6	C.37	HN.1	BN.1	P.1	XBB.1.5	BA.4	BA.4.6	C.37
BA.3	XAK	XBB	XAY	B.1.1.7	<b>XBB.1.5</b>	BA.5	BA.3	XBB

[https://data.rivm.nl/covid-19/COVID-19\\_variënten.csv](https://data.rivm.nl/covid-19/COVID-19_variënten.csv)

# DEELNEMER



Niek

“IN HET BEGIN WAS HET EEN BEETJE ONHANDIG GEORGANISEERD, MAAR NU LOOPT ALLES ZEER GESTROOMLIJND.”

Voor de 28-jarige Niek van der Dussen is de reden om mee te doen met dit onderzoek persoonlijk. Hij kent Anja Garritsen en hoorde via haar over de studie. Hij vertelt: "In het begin was het allemaal wat onhandig georganiseerd. Moest je al je gegevens meerdere keren opnieuw invullen omdat het van de ene IT-applicatie naar de andere ging. Omdat ik ook een stel vrienden had opgetrommeld om mee te doen voelde ik me er wel een beetje bezwaard over dat zij daarmee zaten te worstelen." Hij lacht als hij zegt dat dit inmiddels een heel stuk verbeterd is: "Nu is alles mooi geautomatiseerd, veel makkelijker om afspraken te maken. Het hele proces is nu veel gestroomlijnder geregeld."

Meedoen met wetenschappelijke onderzoeken is niet iets wat Niek vaker doet. Maar hij wilde wel deel-

nemen, ook om wat terug te kunnen doen voor de wetenschap. Zeker toen hij zelf ook ziek werd. Hij bagatelliseert het een beetje als ik vraag of hij erg ziek was. "Vergeleken bij wat veel andere mensen meemaakten niet zo erg, maar het duurde wel een paar weken voor ik weer helemaal fit was. Ik moest ook opbouwen met werken, eerst halve dagen, dan steeds een uurtje erbij. Weken naderhand merkte ik bijvoorbeeld met sporten nog dat m'n hart als een razende tekeer ging. Maar, uiteindelijk is het gelukkig weer helemaal goed gekomen."

Niek heeft trouw alle vaccinaties gehaald, maar vond het wel lastig om niet te veel aandacht te besteden aan alle rare verhalen die langzamerhand de ronde deden. "Het gaat toch een beetje in je hoofd zitten knagen. En hoewel ik alle vertrou-

wen in de wetenschap heb vond ik dat toch wel verwarrend."

Op mijn vraag hoe de prikmomenten georganiseerd waren zegt hij: "Die waren wel leuk eigenlijk. Het was soms echt lachen met die ambulanceverpleegkundige, een oudere man die de bloedafname deed. Die had wel in de gaten dat ik niet superrelaxed was onder het bloedprikken, en die kletste daar dan gewoon overheen. Soms moest Anja ons gewoon afkappen, zaten we te lang te kletsen terwijl er mensen stonden te wachten."

# JUTTE DE VRIES

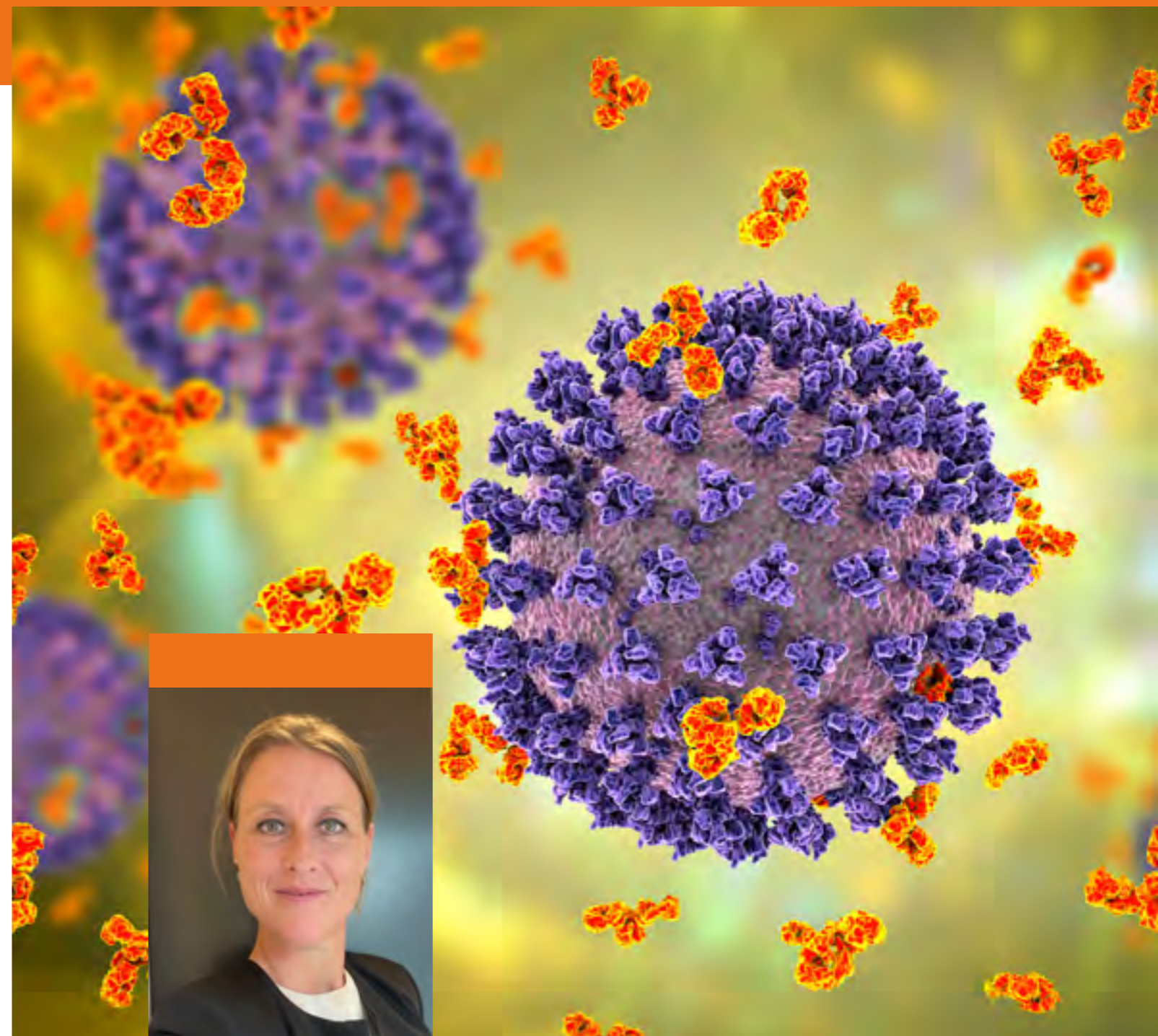
**IN HET DAGELIJKS LEVEN IS JUTTE DE VRIES ARTS EN BEVLOGEN VIROLOOG IN HET LUMC. DAARNAAST HEEFT ZIJ HET TEAM BIJ ELKAAR GEZOCHT DAT AAN HET BREAK COVID PROJECT WERKT.**

Als klinisch viroloog en arts houdt ze zich bezig met patiënten met virusinfecties. Als een behandelaar bij een patiënt niet met het standaard protocol uit de voeten kan wordt Jutte ingeschakeld. Ze helpt bij het stellen van diagnoses, geeft advies over behandelmogelijkheden en wordt vooral ingeschakeld door behandelaars 'aan het bed'.

Naast het werken met patiënten doet Jutte de Vries, in haar rol van associate professor, voornamelijk research: "Uit uitdagende researchprojecten haal ik energie," legt ze uit, "vooral als we het niet meer snappen, als we niet meer weten hoe we een bepaald ziektebeeld kunnen diagnostiseren of behandelen. Juist dan doelgericht verder zoeken, dat noemen we 'translationeel' onderzoek".

## **TRANSLATIONEEL ONDERZOEK**

Moeilijk woord, maar Jutte legt het duidelijk uit: "Translationeel onderzoek vertaalt de resultaten uit fundamenteel onderzoek naar toepassingen in de praktijk. Je kan het omschrijven als een brug tussen laboratorium en patiënt. Je zoekt iets tot op de bodem uit en wilt dat de kennis die je opdoet je verder helpt om in de praktijk voor de patiënten verschil te maken, in de behandeling of in de diagnostiek. In dit project zou dat ondersteuning van een aangepast vaccinatieregime of biomarker detectie zijn waar je echt iets mee kunt."



**Dr Jutte de Vries**  
Associate professor  
Klinisch Viroloog  
LUMC, afdeling LUCID

*In deze afbeelding zie je dat de nieuwste virusvariant (JN.1, paars) ontsnapt aan de antistoffen (oranje) die de mens aangemaakt heeft na vaccinatie met XBB.1.5.*

*De antistoffen zweven los en hechten niet aan de paarse uitsteeksels, het spike eiwit.*

## BREAK COVID

Over het BREAK COVID onderzoek zegt Jutte: "Het was best een uitdagend moment om zo'n onderzoek te starten, in een fase dat er niet veel mensen nog ernstig ziek werden. Toen we begonnen met het opnemen en volgen van de eerste patiënten, in april 2023, zaten we in een dal wat betreft aantal besmettingen. Najaar 2023 kregen we weer een piek, aan het einde van de studie. Tijdens deze laatste piek circuleerden er opvallend veel verschillende varianten van het virus tegelijk. De virussen van nu zijn heel gemakkelijk over te dragen, maar verlopen gelukkig ook allemaal heel mild. Dat laatste komt natuurlijk mede door de afweer die we hebben opgebouwd in de afgelopen jaren."

Ze legt uit dat, als ze de studie in het begin van de coronaperiode gedaan hadden, het veel makkelijker geweest zou zijn om te ontrafelen hoe de afweer reageert op een enkele nieuwe virusvariant. "Op dit moment kijken we naar een bevolking die al verschillende SARS-CoV-2 virusvarianten gezien heeft, de meeste mensen hebben meer dan één infectie gehad en vaak meer dan één vaccinatie. De puzzel om uit te vinden welke afweer beschermt tegen welke variant is wat Mo Arkani, onze data analist, bezig houdt."

## HET ONDERZOEKSDOEL

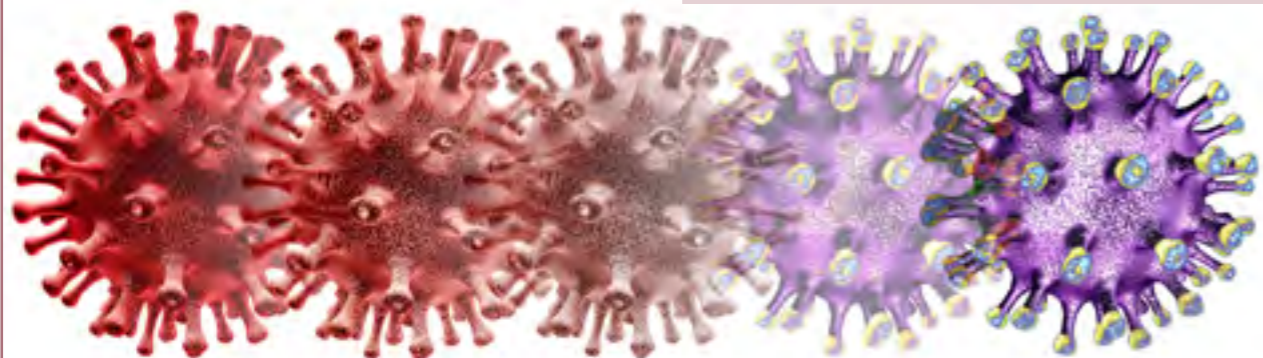
Gevraagd naar het doel van dit onderzoek zegt Jutte: "We willen weten hoe we vaccinatieschema's nauwkeuriger kunnen sturen. Tot op heden worden vooral reguliere antistoffen gebruikt als voorspeller voor bescherming tegen infecties. Met de stroom aan nieuwe virusvarianten is dit niet altijd even effectief. In plaats daarvan zou de cellulaire afweer, die zich richt op meerdere eiwitten van het virus, ook een rol kunnen spelen bij voorspellingen over bescherming tegen diverse varianten."

Er is nog een ander doel: bepalen of afweer in de neus kan dienen als voorspeller van een nieuwe infectie. "Covid infecties vinden voornamelijk plaats in neus, keel en longen. De meting van afweerreacties doen we meestal in het bloed, omdat dit het makkelijkst gaat, maar milde reacties worden in het bloed vaak niet goed gezien. Daarom wordt er apart naar de afweer in de neus gekeken. Door te bekijken hoe afweerreacties in de loop van de tijd veranderen, met name tijdens doorbraakinfecties, hopen we inzicht te krijgen in welke moleculaire signalen (gen transcripten) belangrijk zijn voor het bestrijden van het virus."

Jutte over haar rol in dit project: "Voor BREAK COVID heb ik een groep onderzoekers bij elkaar gezocht waarvan ik wist dat die met elkaar deze klus konden klaren. Het leuke van dit onderzoek? Dat het breed en multidisciplinair is. Ik heb een klinisch virologisch en genomisch perspectief. Frank Staal is betrokken als immunoloog, gespecialiseerd in het afweersysteem. Mo Arkani is de data analist die alle gegevens verwerkt en Sebe Myeni haakt aan als experimenteel viroloog voor de proef-dierexperimenten. Verder is medisch moleculair microbioloog Stefan Broers betrokken. Hij analyseerde de virusstammen die de patiënten met zich mee droegen. Tot slot heeft Innatoss een belangrijke bijdrage geleverd. Want het is best bijzonder dat een LUMC-onderzoek niet alleen gericht is op ziekenhuispatiënten maar juist wordt uitgevoerd met mensen van buitenaf. Deze mensen zijn bij elkaar gebracht door Innatoss die dat al eerder deed voor dit soort onderzoeken."

Ze sluit af: "Met al deze verschillende disciplines is BREAK COVID een onderzoek waar we met elkaar trots op kunnen zijn!"

*Er zijn inmiddels veel verschillende varianten van SARS-CoV-2 in omloop. Zie meer hierover op pag. 16.*



# DEELNEMER



**Betsie**

## BETSIE VAN BEUNINGEN (66) LOOPT CORONA OP ÉN HOUDT ER LONG COVID AAN OVER.

"Het was eigenlijk best bizar. Mijn man werd ernstig ziek in december 2021. We waren beiden gevaccineerd en ik heb toen nergens last van gehad, ondanks dat we gewoon bij elkaar waren. Na de vaccinatieronde van oktober 2022 was ik ervan overtuigd dat ik maximaal beschermd moest zijn. Maar niets bleek minder waar: ik werd toch ziek, maar niet ernstig. Ik had de gebruikelijke klachten zoals hoofdpijn, hoesten, benauwd en moe, maar ging er vanuit dat het snel over zou zijn. Helaas was dat niet zo en in maart 2023 ging ik zelfs voor 100% de ziektewet in. Tot op de dag van vandaag ben ik beperkt in belastbaarheid."

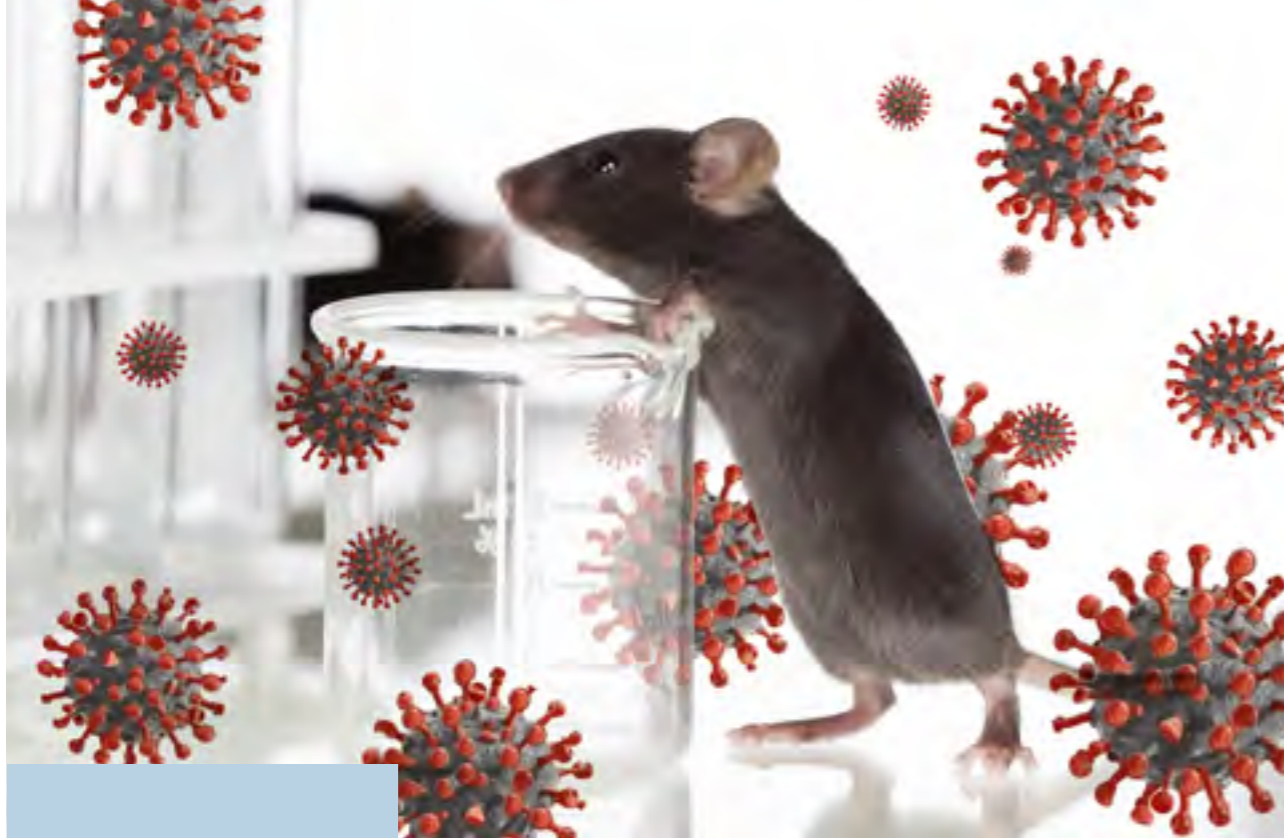
Voor Betsie heeft die ene keer Corona dus een lange nasleep. Ze zegt: "Doordat ik toen toch ziek werd ging ik heel erg twijfelen of vaccinatie nog wel zin had, en heb het daarna ook niet meer gedaan. Ik denk overigens dat ook vaccinaties niet zonder risico zijn."

Ze deed wel graag mee met dit onderzoek en zegt daarover: "Ik vind eigenlijk dat voor iedereen een bloedtest beschikbaar zou moeten zijn zodat je zelf kunt bepalen of op dat moment vaccinatie nodig is. Als je afweer in orde is dan zou je niet lukraak maar iedereen moeten vaccineren. Daar heb ik echt grote twijfels over, en door mee te doen aan dit

onderzoek hoop ik dat er bij een volgende vaccinatieronde een mogelijkheid zal zijn om eerst je bloed te laten testen. Zodat je weet hoe goed je eigen bescherming tegen het virus op dat moment is."

Een andere reden voor Betsie om mee te doen is dat ze zelf in een laboratorium gewerkt heeft. "Ik zat ook in het onderzoekswerk en ik weet dus hoe belangrijk onderzoek is. Daarnaast wist ik dankzij dit onderzoek, waarvan de bloedwaarden met mij gedeeld werden, dat mijn weerstand in orde was. Dus kon ik besluiten om niet nog een vaccinatie te nemen. Dat vond ik erg prettig!"

# SEBENZILE MYENI



**Dr. Sebezile Myeni**  
Senior Onderzoeker  
Moleculair Viroloog  
LUMC, afdeling LUCID

## SINDS SEBENZILE MYENI, VIJF JAAR GELEDEN, ALS VIROLOOG BIJ HET LUMC BEGON WERKT ZE AAN PREKLINISCHE STUDIES.

Om precies te zijn: op de afdeling medische microbiologie bij de sectie moleculaire virologie. In de wandelingen wordt Sebezile door al haar collega's Sebe genoemd, dus dat doe ik in dit artikel ook. Sebe is viroloog en heeft ervaring met verschillende soorten ziekteverwekkers (pathogenen). Dit zijn kleine organismen, bacteriën en virussen, die ziekten veroorzaken die impact hebben op de volksgezondheid, zoals COVID-19.

## ONZE MODELLEN

Sebe: "Ongeveer 5 jaar geleden werd ik binnen het LUMC betrokken bij het opzetten van een ABSL-3 lab. Zo'n lab wordt gebruikt om ziekteverwekkers in dieren te bestuderen die via de lucht worden overgedragen en, in potentie, dodelijke kunnen zijn. We onderzoeken de pathogenese (het proces waarbij een ziekte zich ontwikkelt) en we kijken naar interventies in de vorm van vaccins en antivirale therapieën. Voor onderzoek waar ik aan werk gebruiken we muismodellen die menselijke ziekten nabootsen. Deze modellen geven inzicht in de mechanismen die ten grondslag liggen aan veel ziekten. Hiermee kunnen we de werkzaamheid van kandidaat-vaccins en medicijnen onderzoeken en de reacties van patiënten voorspellen."

Sebe is bij dit project betrokken voor een preklinische studie. In kleine diermodellen wordt de effectiviteit van vaccins of therapeutische middelen getest. "Tijdens de pandemie hebben we aan verschillende projecten gewerkt. Natuurlijk weten we dat vaccins over het algemeen goed werken om virale infecties te voorkomen. Maar we zagen toch veel zogenaamde 'doorbraakinfecties'. Ik richt me in dit project op het modelleren van dit soort doorbraakinfecties bij dieren, op de manier zoals dat ook bij mensen gaat. Hiermee proberen we te achterhalen welke factoren invloed hebben op bescherming tegen doorbraakinfecties. In dierstudies kunnen we besmettingen en vaccinaties goed controleren, bij mensen is dat natuurlijk veel lastiger en veel onvoorspelbaarder."

In laboratorium Moleculaire Virologie zijn gehumaniseerde muismodellen ontwikkeld en gevalideerd voor het bestuderen van coronavirussen. Sebe legt uit: "We vaccineren de muizen op dezelfde manier als mensen. Daarna infecteren we ze met het SARS-CoV-2 virus. Op deze manier kunnen we zien hoe effectief de vaccinatie is voor het voorkomen van infecties en het verminderen van symptomen."

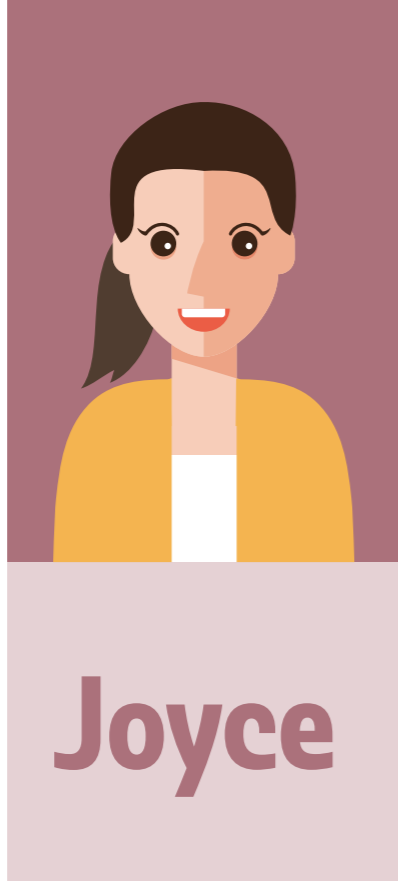
Natuurlijk is er ook een controle groep, muizen die niet gevaccineerd zijn. Interessant is het om te zien welke muizen opnieuw geïnfecteerd raken, zelfs na vaccinatie, en welke markers in het immuunsysteem bepalen hoe goed de bescherming is. Er wordt geprobeerd om te begrijpen hoe het immuunsysteem reageert op een doorbraakinfectie na vaccinatie. Sebe legt uit: "De kernvraag van dit onderzoeksproject is: wat bepaalt nou of je een doorbraakinfectie krijgt nadat je bent gevaccineerd, of dat nou een enkele vaccinatie was of meerdere, of na een eerdere besmetting? We willen begrijpen welke factoren van invloed zijn op de effectiviteit van vaccins bij het voorkomen van doorbraakinfecties."

Sebe Myeni benadrukt dat dit soort onderzoek natuurlijk teamwork is. "We hebben officieel één technicus die praktisch wordt bijgestaan door twee technisch opgeleide medewerkers. Zij doen het praktische werk, voeren de experimenten uit en verwerken de monsters. Mijn rol is het om hen te begeleiden, en samen analyseren we de data en trekken we conclusies."

## GENOEG TE DOEN

Tot slot de vraag of er al conclusies getrokken kunnen worden. Sebe: "Uit onze experimenten blijkt dat de muizen die zijn gevaccineerd minder ziek worden dan niet-gevaccineerde muizen. En we zien dat dat muizen die een extra boostervaccinatie krijgen nog beter beschermd zijn. Dit zou kunnen betekenen dat meerdere vaccinaties een belangrijke rol kunnen spelen bij het versterken van de immuniteit tegen het virus. Maar, we zijn nog druk bezig met het analyseren van alle resultaten en vooral met het vergelijken ervan met gegevens van menselijke proefpersonen. Deze vergelijking kan ons helpen om beter te begrijpen hoe we onze bevindingen kunnen vertalen naar mensen. Daarnaast onderzoeken we ook hoe nieuwe vaccinatiestrategieën, zoals neusvaccins, kunnen bijdragen aan een verbeterde immuniteit tegen het virus. Genoeg te doen dus nog!"

# DEELNEMER



## “IK WILDE WETEN HOE IK ER ZELF, ZONDER VACCINS, VOOR STOND WAT BETREFT ANTISTOFFEN.

Laten we met het goede nieuws beginnen: Joyce is 55 jaar, gelukkig, fit en gezond. En klachtenvrij, ze heeft covid achter zich gelaten.

Ze vertelt over de eerste keer dat ze besmet raakte met COVID-19, in maart 2020. Ze was een van de eersten die ziek werd. En niet een beetje ziek, maar behoorlijk heftig. “Zeer zware vermoeidheid en benauwdheid, lage belastbaarheid, het heeft me zeker tien maanden tot een jaar volledig lamgelegd. Daarna ben ik wel hersteld, maar kon ik niet meer wat ik daarvoor wel kon. In het jaar daarna heb ik het zeker nog één keer gehad, mijn man bracht het virus mee van een zakenreisje.” Gelukkig had ze die keer alleen milde verschijnselen en was het snel weer over.

Na een eerste test, in mei 2020, bleek dat ze vrijwel geen antistoffen in haar lichaam had. “Dat was ver-

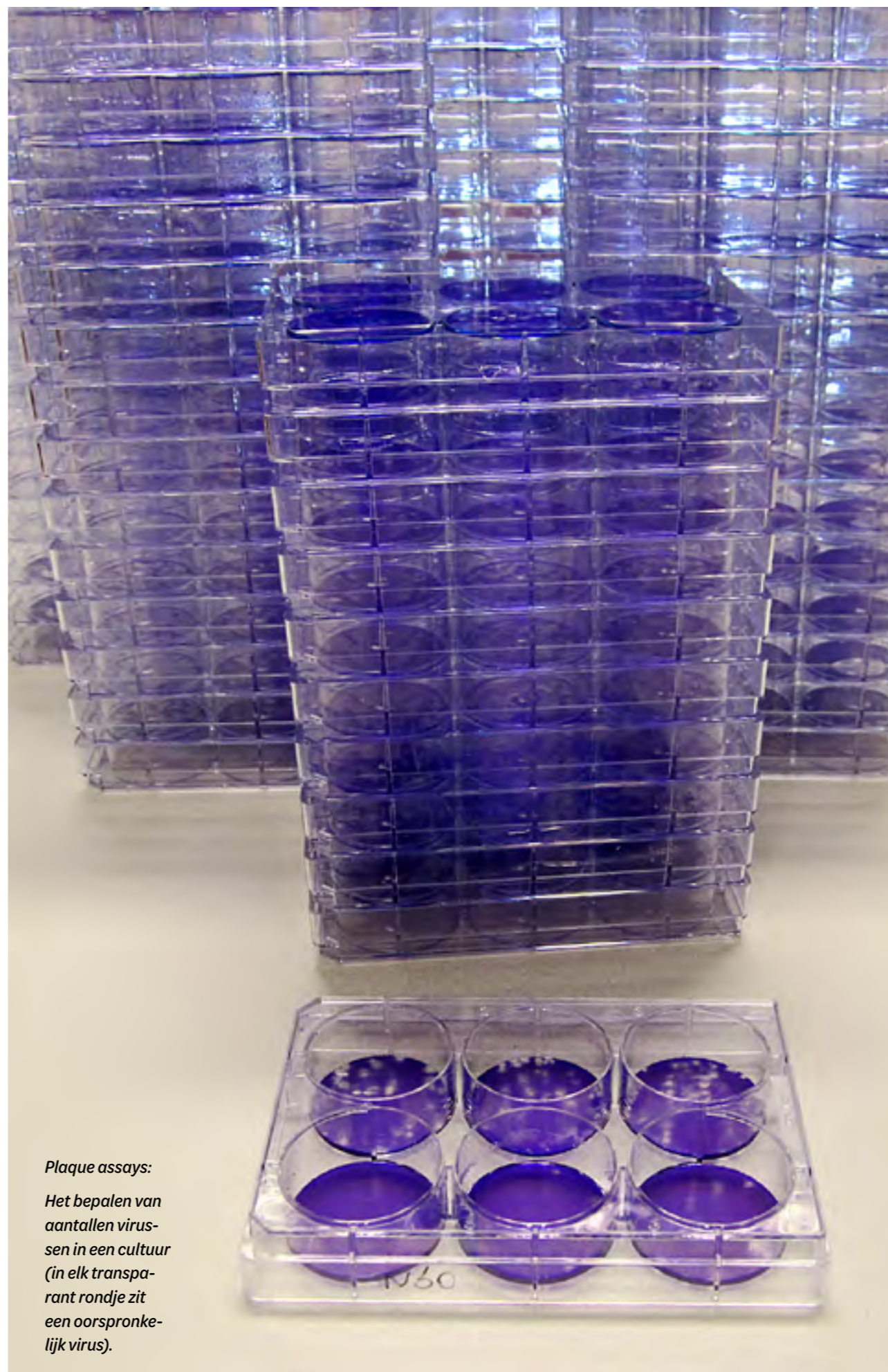
warrend, in die tijd was iedereen het er nog over eens dat je na een besmetting en het doormaken van Corona immuun zou zijn. De huisarts dacht dat het misschien toch gewone griep was geweest. Maar ik was zo lang en zo heftig ziek geweest, ik heb echt gehuild toen ze dat suggereerde. Dit raakte me zo dat ik niet lang hoefde na te denken toen ik werd gevraagd om mee te doen aan dit onderzoek.” Ze gaat verder: “Ik heb me ondanks alle druk die er van alle kanten op ongevaccineerden werd uitgeoefend niet alsnog laten vaccineren en daar ben ik nu heel blij om. Mijn lichaam kon het virus gelukkig zelf verslaan, daar ben ik altijd van overtuigd geweest. Het was wel een heftige tijd, bijna traumatisch zou ik zeggen.”

Haar bewuste keuze om zich niet te laten vaccineren was ook de reden om mee te doen met het BREAK

covid onderzoek. Ze zegt: “Ik wilde weten hoe ik er zelf, zonder vaccins, voor stond wat betreft antistoffen. En ik wilde graag een bijdrage leveren aan een compleet beeld voor de wetenschap. Daarbij speelde mee dat ik dacht een uitzondering te zijn omdat, zo voelde dat althans op dat moment, de hele wereld inmiddels gevaccineerd was.”

“Voor het onderzoek,” zegt Joyce, “was alles perfect geregeld. De communicatie via e-mail was uitstekend en het online plannen van een prikafspraak ging makkelijk. De sfeer tijdens de prikmomenten was prima. Ik was onder de indruk van de professionaliteit van Anja en haar medewerkers.”

Joyce: “Niets dan lof voor hun manier van werken. Ze hebben oog voor de mens en zijn altijd respectvol en vriendelijk!”



**Plaque assays:**

**Het bepalen van aantallen virussen in een cultuur (in elk transparant rondje zit een oorspronkelijk virus).**

# MO ARKANI

## Dr. Mo Arkani

Postdoctoraal Onderzoeker Bioinformatica  
LUMC, afdeling  
Biomedische data  
science



**“SAMENWERKING  
TUSSEN GEMEENSCHAP EN  
WETENSCHAP IS ESSENTIEEL.”**

## DE AANGEWENZEN PERSOON OM AAN HET WERK TE GAAN MET ALLE GEGEVENS DIE IN EEN ONDERZOEK ALS BREAK COVID BESCHIKBAAR KOMEN IS DATA ANALIST MO ARKANI.

Met een master in Medische Genetica en een PhD in Bioinformatica (met een focus op gepersonaliseerde geneeskunde) kan hij alle data verwerken tot een logisch geheel.

Mo Arkani: "Begrijpen waarom sommige mensen ná een covid-infectie of een vaccinatie toch opnieuw besmet raken, de effectiviteit van vaccinaties en het patroon van her-infecties begrijpen, bijdragen aan betere behandelingen en preventiestrategieën, bepalen wie meer bescherming nodig heeft of juist sterke immuniteit heeft opgebouwd. Dat zijn de vragen waar het om gaat in dit onderzoek.

Op de vraag naar zijn rol zegt hij: "Ik ben de data-analist of bioinformaticus in dit project. Wij verzamelen alle gegevens uit onderzoek naar de immunrespons van mensen en analyseren deze gegevens om patronen te vinden. Om dat te kunnen doen ontwikkelen we een algoritme. We willen begrijpen hoe het immuunsysteem zich vormt tijdens de eerste verdediging tegen het virus en vervolgens na nieuwe infecties of vaccinatie. De resultaten en de algoritmes, die worden bijgewerkt als er nieuwe informatie over het virus beschikbaar komt, worden gebruikt om toekomstige covid-infecties te voorspellen. We zouden dan kunnen waarschuwen als iemand een hoog risico loopt op covid en een booster nodig heeft of juist weinig risico loopt op een nieuwe covid-infectie en de booster over kan slaan."

## HEEL VEEL GETALLEN

Als ik Mo vraag naar zijn werk als data-analist dan zegt hij, alsof het niks voorstelt: "We werken simpelweg met een enorme hoeveelheid gegevens. In dit covid onderzoek zit de uitdaging in de diversiteit van de gegevens. Gegevens over de genetica van mensen, immuun gegevens, gezondheidsgegevens: veel getallen in grote tabellen. We werken hier de hele dag met cijfertjes. Elk getal is een stukje van een groter verhaal over iemands leven en gezondheid. Een tabel is niet zomaar een tabel; het is een kaart van menselijke ervaringen die ons kunnen leiden naar betere behandelingen en preventiestrategieën wereldwijd. Het is onze taak om deze cijfers op een wetenschappelijke manier te vertalen naar bewijsmateriaal en aan de wetenschap te presenteren."

Hoe verwerken data-analisten zulke enorme aantallen cijfers tot iets zinvols? Mo lacht, voor hem is dit duidelijk de normaalste zaak van de wereld: "Het proces van gegevensverwerking is een intensieve samenwerking die vooral om statistiek draait. We werken met een groep van experts op het gebied van informatica en statistiek, met o.a. statistici Jelle Goeman en Szymon Kiełbasa. Met behulp van statistische analyse en geavanceerde algoritmes kunnen we complexe data omzetten in inzichten die bijdragen aan de wetenschap en de volksgezondheid."

Op mijn vraag hoe hij klinische informatie koppelt aan de resultaten zegt hij: "In de kliniek is het van cruciaal belang om kennis te hebben over doorbraken. Dit gaat echter niet alleen over de ontwikkeling van vaccins, hoewel dat een belangrijk aspect is. Als we beter begrijpen wat er biologisch gezien gebeurt bij doorbraken van covid, kan dit ook helpen bij de ontwikkeling van therapie op maat voor de behandeling van covid."

Er zijn nog veel onbekende factoren rondom covid, misschien wel meer dan we denken. Wetenschappers zoals Mo Arkani werken hard om te proberen deze factoren te begrijpen. zodat we sneller een diagnose kunnen stellen en preciezer kunnen behandelen. Beter voor patiënten, en effectiever in de aanpak van deze ziekte.

*In dit project wordt gebruik gemaakt van wetenschappelijke programmeertalen.*

*Daarmee kunnen wetenschappers algoritmes ontwikkelen die alle verzamelde gegevens kunnen analyseren en vertalen naar modellen. Deze modellen helpen bij het begrijpen en voorspellen van verschillende aspecten binnen de gezondheidswetenschappen. Dit proces is onderdeel van 'machine learning' of kunstmatige intelligentie (AI).*

## EEN OPROEP ÉN WAARDERING

Tot slot doet Mo een oproep: "Voor dit onderzoek gaan we graag door met meer deelnemers en verschillende soorten bloedmonsters. Dit helpt ons om het algoritme te verfijnen en te valideren. Op die manier kunnen we betere en betrouwbaardere algoritmes ontwikkelen. Dit is echt belangrijk."

Hij vindt het ook belangrijk om zijn waardering uit te spreken voor de mensen die met hun bijdrage, zoals het geven van bloed, persoonlijke gezondheidsinformatie of op andere manieren, hebben geholpen bij het onderzoek. "Deze mensen zijn van onschatbare waarde voor de vooruitgang van de wetenschap en de verbetering van de gezondheidszorg voor iedereen. Ik geloof dat voor elke wetenschappelijke ontwikkeling, hoe klein ook, samenwerking tussen gemeenschap en wetenschap essentieel is."

# RESULTATEN



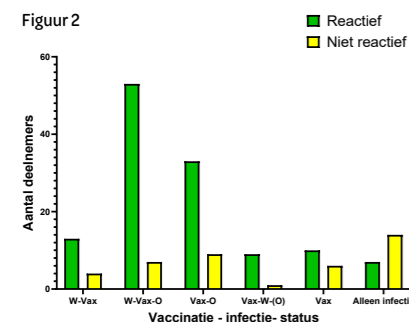
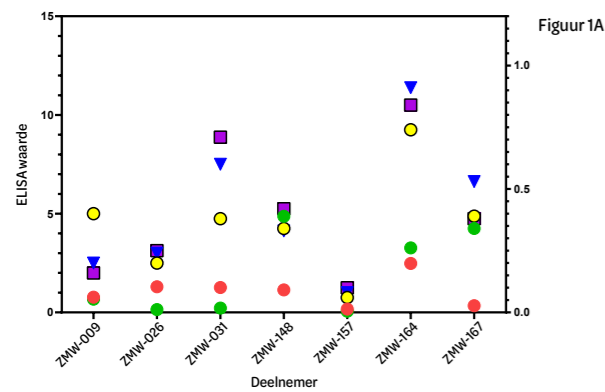
## DOORBRAAKBESMETTINGEN IN TIJDEN VAN “HYBRIDE” IMMUNITEIT

Veel mensen hebben nu, in 2023, vaccinaties en één of meer besmettingen gehad. Voor BREAK COVID is een brede groep deelnemers geworven met en zonder vaccinaties en/of besmettingen. In de tabel is weergegeven hoeveel deelnemers er tot welke groep horen, waarbij verschil is gemaakt tussen mensen die eerst gevaccineerd zijn en daarna besmet en mensen waarbij dit in omgekeerde volgorde gebeurde. Tot slot is het aantal doorbraakbesmettingen tijdens de studie per groep weergegeven.

BREAK COVID IN GETALLEN	Aantal op moment van intake	Aantal doorbraak-infecties
Deelnemers	167	
Gevaccineerd	146	
• wel vaccinatie, geen covid gehad	16	5 (31%)
• eerst covid, daarna gevaccineerd	77	18 (23%)
• eerst vaccinatie, daarna covid	52	10 (19%)
Niet gevaccineerd, wel 1 of meer infecties	21	8 (38%)

## HET EFFECT VAN INFECTIES OP DE VORMING VAN ANTISTOFFEN

Vijf soorten antistoffen werden gemeten bij deelnemers die niet gevaccineerd waren. Elke verticale reeks komt van een individu met één infectie (Figuur 1A) of twee infecties (Figuur 1B). In de groep met één besmetting zijn de antistoffen laag. Na een tweede infectie (met Omicron) stijgen alle antistoffen, ook die tegen Spike-1 van het klassieke virus. Er ontstaat bredere bescherming.

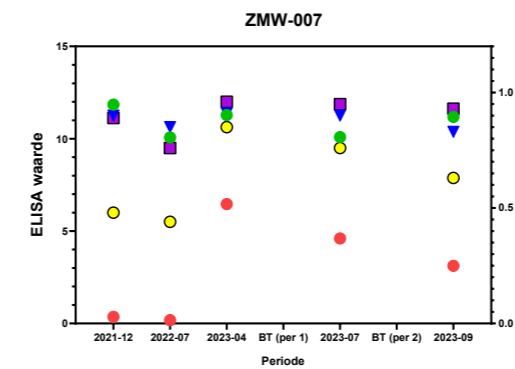


## HYBRIDE IMMUNITEIT EN T-CEL ACTIVITEIT

T-cellen zijn naast B-cellen onderdeel van het afweersysteem. De vraag is of er verschil is in de status van de T-cellen bij de verschillende groepen in de tabel (BREAK COVID in getallen). In figuur 2 geven worden de verschillen weergegeven. Er is alleen onderscheid gemaakt tussen “reactief” en “niet reactief”. In alle groepen komen mensen met en zonder T-celreactiviteit voor. In de groepen die gevaccineerd zijn én een infectie hebben gehad, zaten relatief meer mensen met T-cel reactiviteit dan in de groepen die alleen gevaccineerd zijn of alleen een infectie hebben gehad.

## WAT ER GEBEURT BIJ EEN DOORBRAAKINFECTIE: DRIE CASES

Uit de grote hoeveelheid verzamelde resultaten zijn een paar voorbeelden geselecteerd om te laten zien hoe vaccinaties en infecties de afweer beïnvloeden, en hoe dit te meten is.

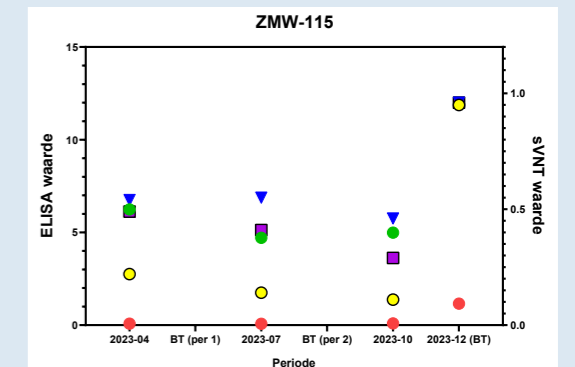


## INFECTIES GEVEN EEN STIJGING VAN NCP-ANTISTOFFEN

Deelnemer ZMW-007 is sinds 2020 gevolgd. Anti-Spike-1 (groen), Omicron BA.2 (blauw) en BA.5 (paars) waarden waren hoog in 2022. De Omicron BA.1-antistoffen (geel) waren laag, net als de NCP-antistoffen (rood). Net voor de start van BREAK COVID (2023) was er sprake van een nieuwe infectie. Dit is in het bloed terug te zien door stijging van de NCP- en de BA.1-waarde. Tijdens de studie daalt de NCP-waarde snel. Alle andere waarden blijven hoog.

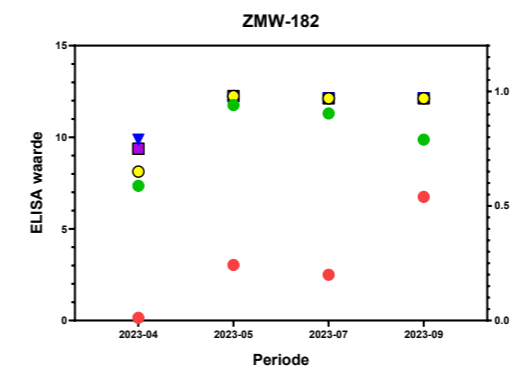
## IMMUNOLOGISCH GEHEUGEN IS BELANGRIJK

Deelnemer ZMW-115 heeft de basis-serie covid-vaccinaties gehad en de booster, maar is nooit besmet geweest. Spike antistoffen, en Omicron-BA.2 en BA.5-antistoffen zijn beperkt aanwezig. Direct na een doorbraakinfectie (BT) in december 2023 steeg de NCP-waarde tot net boven de detectiegrens. De BA.1, BA.2 en BA.5-antistoffen stijgen snel tot het maximale niveau. Dit suggereert dat het immunologisch geheugen, opgewekt door de vaccinaties, aanwezig was, en samen met de infectie leidde tot versterking van de afweer.



## ANTISTOFFEN BESCHERMEN ONVOLDENDE TEGEN EEN INFECTIE MET NIEUWE VIRUS VARIANTEN

Deelnemer ZMW-182 heeft alle vaccinaties gehad. Spike-1-antistoffen, en Omicron-BA.1, BA.2 en BA.5-antistoffen zijn aanwezig. Direct na een doorbraakinfectie in april 2023 steeg de NCP-waarde. Alle andere antistoffen stegen snel tot het maximaal meetbare niveau, en de T-cel reactiviteit was verhoogd. Ook hier zien we dat het immunologisch geheugen, opgewekt door de vaccinaties, aanwezig was. In combinatie met de infectie leidde dit ook nu tot versterking van de afweer. Desondanks werd ZMW-182 een paar maanden later weer besmet met een andere virusvariant.



# ANJA GARRITSEN



**“HET RISICO OP BESMETTING BEGRIJPEN, DAAR HOUDEN WIJ ONS MEE BEZIG.”**

**Dr. Anja Garritsen**  
Algemeen Directeur  
Innatoss Laboratories



**“De verschillende tests helpen ons te begrijpen hoe het lichaam reageert, maar ook hoe effectief vaccins zijn bij het beschermen tegen alle virus varianten.”**

Aan het woord is Anja Garritsen: We hebben veel verschillende groepen mensen getest. In het begin van de pandemie waren mensen alleen besmet, later ook gevaccineerd. Daarnaast hebben we uitgebreid onderzoek gedaan, zoals een groot project voor Qiagen. Voor dit project hebben we verschillende aspecten van het immuunsysteem onderzocht.”

Ze gaat verder: “Uit alle onderzoeken kwam nooit één duidelijk antwoord. Steeds als ik dacht: ‘nu snap ik het’, dan kwam er weer een nieuwe golf en raakten weer allerlei mensen besmet. Ook, of juist, de mensen waarvan we dit niet verwachtten. En juist dit is waarom we besloten dat we dit fenomeen beter wilden begrijpen. Wij zijn gaan kijken of we mensen die al eerder aan een onderzoek meewerkten daarbij konden betrekken, en Ed Schmidt en Jutte de Vries (LUMC) hebben een geweldige groep onderzoekers samengesteld.”

Anja legt uit wat de rol van Innatoss is in dit project: “Om te beginnen hadden wij een flinke groep mensen die al eerder aan covid onderzoek hadden meegedaan. Een grote, diverse groep mensen: wel of niet gevaccineerd, nooit een besmetting of juist meerdere besmettingen. En dat in alle mogelijke combinaties. Daarnaast zijn we als lab goed in het meten van antistoffen en in het me-

ten van specifieke responsreacties van witte bloedlichaampjes (T-cellen) op een bacterie of op een virus.”

En tenslotte, ook heel belangrijk, heeft Innatoss veel ervaring met de logistieke kant van een dergelijk onderzoek. Werven van deelnemers, besmettingen en vaccinatiegegevens goed in kaart brengen, zorgen dat er buisjes bloed afgetapt worden, bloed direct verwerken en opsturen. Dit proces vergt een enorme organisatie en ervaring, zeker wat betreft het laatste stukje: de bloedlogistiek.

Anja: “Nederland is een klein land, maar transport is een drama. We zijn zelf het bloed gaan ‘opwerken’, witte bloedcellen isoleren. Een noodzakelijke stap omdat dit heel snel gedaan moet worden en het zelden lukt om het bloed op tijd in Leiden te krijgen. Antistoffen in het bloed zijn stabiel, die kun je prima in de brievenbus doen en een week later meten. Voor T-cel testen, en het werk wat in Leiden gedaan wordt, heb je levend materiaal nodig. De cellen gaan dood zonder zuurstof en eten, dus isoleren en dezelfde dag opwerken geeft de beste preparaten voor het onderzoek. Vandaar dat we dit nu zelf doen, dat geeft ons genoeg tijd om de bloedmonsters in Leiden te krijgen.

Mensen zijn een beetje covid-moe geworden en in de praktijk was het lastig om voldoende deelnemers te vinden die ook nog een infectie opliepen. Anja legt uit hoe dit is opgelost: “Als onderzoeker moet je soms een andere route kiezen. Innatoss heeft de afgelopen vier jaar voor ander covid onderzoek veel gegevens verzameld, bijvoorbeeld over besmettingen, vaccinaties en type en hoeveelheid antistoffen. Dit materiaal lag bij de Erasmus universiteit in Rotterdam. Samen hebben we gekeken wat we konden inzetten voor dit onderzoek. Samenwerking blijkt ook nu weer van cruciaal belang.”

“Als je kijkt naar de meldingen van mensen die besmet zijn geraakt met het coronavirus, zie je grote verschillen,” zegt Anja, “geen antistoffen, veel antistoffen, meerdere keren kort na elkaar besmet raken, nooit eerder een besmetting. Het lijkt allemaal willekeurig, maar misschien is het juist wel heel specifiek. Ingekwikkelde testen zijn nodig om dit te begrijpen. Een kleine verandering in een virus kan ervoor zorgen dat wat je lichaam heeft opgebouwd om het virus te bestrijden niet meer werkt.”

Ieder mens heeft een andere immunologische achtergrond. Zowel

afweer als bescherming zijn bij iedereen anders: zelfs als iemand meerdere vaccinaties heeft gehad, zoals Anja uit eigen ervaring weet, kan die persoon nog steeds besmet raken. “We proberen te begrijpen waarom dit zo is en of er specifieke kenmerken zijn die hierbij een rol spelen.”

*Innatoss werkt met drie verschillende soorten testen.*

*De eerste test laat zien of iemand eerder COVID-19 heeft gehad. De waarden van deze test stijgen sterk bij mensen die recentelijk besmet zijn geweest, maar dalen na verloop van tijd.*

*De tweede test meet specifiek de antistoffen die zich binden aan het ‘spike-eiwit’ van het coronavirus. Deze test werkt heel goed bij mensen die gevaccineerd zijn, vanwege het feit dat de vaccinatie bestaat uit het klassieke coronavirus.*

*De derde test meet de antistoffen die je lichaam produceert na een Omikron besmetting en is gericht op de verschillende varianten.*

## TOT SLOT

In BREAK COVID wordt op verschillende manieren gemeten hoe het afweersysteem reageert op eerdere vaccinaties en infecties. We proberen deze kennis te gebruiken om te voorspellen welke groepen mensen in de toekomst een nieuwe vaccinatie nodig hebben om toekomstige vaccinatiecampagnes beter te kunnen sturen.

In de studie worden relatief milde doorbraakinfecties gezien bij alle groepen deelnemers, met en zonder hoge antistofwaarden tegen de (tot dan toe) bekende virus varianten of T-cel reactiviteit. Bij de als eerste gemeten markers vinden we er geen die voorspellend zijn op individueel niveau, voor het wel of niet krijgen van een relatief milde doorbraakinfectie met een nieuwe virus variant. Over bescherming tegen ernstige doorbraakinfecties kan op basis van deze studie geen uitspraak worden gedaan.

In deze studie zijn veel verschillende varianten aangetroffen bij mensen die een doorbraakinfectie hadden. Het lijkt erop dat nieuwe virusvarianten steeds weer een manier vinden om de opgebouwde afweer te omzeilen.



