

Algemene gegevens Project**Jaar:2021**

Projectnaam	Covid-19 IMS
Deelprojectnaam	
Projectnummer	
Start- eindjaar	2020-2022
Lopend jaar	2021
Coördinator	(10)(2e)
F-mandant	(10)(2e)
Opdrachtgever	
Interne opdrachtgever	VWS
Clb-opdracht	
Projectomschrijving	

Inleiding/Doel**Belang volksgezondheid/ maatschappelijk belang**

Het is van groot public health belang dat er meer immunologische kennis wordt opgedaan over SARS-Cov-2. Centraal voor dit project staat de opbouw, de kwaliteit en de duur van immuniteit tegen dit nieuwe coronavirus in de Nederlandse bevolking.

Dit onderzoek richt zich specifiek op het aantonen en monitoren van humorale immuniteit over alle leeftijden van de bevolking en specifieke risicogroepen en is van direct toegepast belang zodra een vaccin beschikbaar is en ingezet wordt in Nederland.

Het immuunsysteem is een complex geheel en de werking ervan is afhankelijk van vele factoren zoals waar de bescherming moet plaatsvinden, bv de luchtweg, lokale factoren, genetische factoren, en immunologische en infectie-voorgeschiedenis. Een infectie met SARS-Cov-2 van de cellen van de luchtwegen zal, via lokale immuun signaalstoffen, vervolgens leiden tot rekrutering dan wel activatie van immuuncellen. Deze antivirale afweer kan worden gemeten en vervolgens worden geassocieerd met de hoeveelheid virus en klinische klachten.

Doelstelling voor het project (focus komend jaar)

In 2020 is er binnen dit project een multiplexed Immuno assay (MIA) opgezet die in staat is om zeer specifiek antistoffen (IgG, IgM en IgA) aan te tonen tegen SARS-Cov-2. De eerste resultaten van de ontwikkelde aviditeits assay voor SARS-Cov-2 zijn zeer interessant. Deze assay stelt ons in staat om primaire en secundaire immuunrespons te differentiëren en de mate van bescherming tegen (her-) infecties (CoP) te onderzoeken.

Met deze test tools kunnen karakteristieken van de opbouw van systemische en lokale immuniteit in relatie tot klinische symptomen en duur van bescherming in kaart gebracht worden. Deze testen, alsook testen om antistoffen te kunnen detecteren gericht tegen aanverwante (Corona) virussen, worden verder uitgebouwd ter voorbereiding op en tijdens de evaluatie van een aankomend COVID-19 vaccinatie programma.

Daarbij zal worden geanticipeerd op de introductie van COVID-19 vaccinatie om onderscheid te kunnen gaan maken tussen de immuniteit als gevolg van de natuurlijke circulatie van het virus en de door vaccinatie verkregen immuniteit, anderzijds dienen we voorbereid te zijn op het voorkomen en onderscheiden van navolgende infecties met SARS-Cov-2.

Op basis van de eerste longitudinale serum samples die werden verkregen uit de kliniek en uit de FFX studie is mbv de Corona MIA een eerste serologisch profiel gemaakt van de ontwikkeling van de IgG respons op SARS-Cov-2 virus op 3 eiwitten (S1, N, RBD) en een correlatie gelegd met de ontwikkeling

van ziektesymptomen. Via navolgende bloedafnames en verdere isotype differentiatie (IgA, IgM) zal de opbouw en de duur van systemische en lokale immuniteit verder worden onderzocht. Daarmee kunnen we tzt ook de immunrespons en bescherming van aankomende vaccinaties framen, en ter onderscheid van de natuurlijke circulatie van het virus, anderzijds dienen we voorbereid te zijn op het onderscheiden van mogelijke her-infecties met SARS-Cov-2.

Om een beter inzicht te krijgen in de kwaliteit van de door memory B cellen geproduceerde antistoffen en de langlevendheid van de uit deze populatie verkregen plasmacellen, zowel vanuit infectie als vanuit toekomstige vaccinaties, zal komend jaar onderzoek worden opgezet naar de specificiteit en functie van deze memory B cellen, vanuit longitudinaal verzamelde PBMC samples na een doorgemaakte infectie (FFX, buisjesdonoren). Daarbij zal de specificiteit van de door deze cellen geproduceerde antistoffen alsmede functie (wo neutralisatie en/of receptor/RBD geassocieerde binding aan epitheel) op polyclonaal en monoclonaal nivo worden gekarakteriseerd.

In maart 2020 is een start gemaakt met het **PIENTER Corona onderzoek**. Met dit onderzoek kan worden bepaald welke personen een infectie hebben doorgemaakt en hoe dat is gerelateerd aan leeftijd en symptomen, en aan contact-structuren, demografie en overige risico factoren. Dit moet inzicht en helderheid gaan geven in de verspreiding van het virus en de opbouw en duur van immuniteit in de Nederlandse bevolking. Gebruik makend van deelnemers uit de eerder uitgevoerd PIENTER3 studie kon in korte tijd gestart worden met een specifieke Corona uitbreiding van PIENTER (PICO). Vanwege de lock-down is de logistiek aangepast en worden deelnemers gevraagd om thuis een vingerprik af te nemen en een vragenlijst in te vullen. De studie zal 1,5 jaar duren waarin er maximaal 6 afnamerondes zullen zijn. Het longitudinale design van de studie maakt het mogelijk om de kinetiek van de antistoffen te onderzoeken. Om een betere landelijke dekking te krijgen is het aantal deelnemers in een tweede ronde uitgebreid en nu worden binnen alle gemeentes, op Schiermonnikoog na, gegevens verzameld. In totaal heeft de PICO 7800 deelnemers. Alle afgenomen vingerprikjes worden op het laboratorium onderzocht op hoeveelheid, kwaliteit en functionaliteit van antistoffen tegen SARS-CoV-2.

De serologische studie onder bloedbank donoren (Sanquin, H Zaaijer) is aanvullend hierop zeker vanwege de hogere frequentie van metingen. Voor deze studie wordt een andere serologische test gebruikt en goed inzicht in onderlinge performance en interpretatie is nodig.

In 2021 zullen meerdere Pienter Corona rondes volgen om zo het verloop van de immuniteit gedurende de pandemie te kunnen monitoren (aparte PICO offerte). Dit is een samenwerking met EPI. De analyses van serum en vragenlijst gegevens zullen worden uitgevoerd.

SARS-CoV-2 infecteert de bovenste en lagere luchtwegen. De ernst van de infectie verschilt van asymptomatisch tot pneumonie en systemische infecties. Mucosale immuniteit voorkomt progressie van de infectie naar ernstigere ziekte. In speeksel samples worden cytokines en chemokines bepaald. De lokale chemokines en cytokines geven een indicatie van de mate van lokale afweer tegen het virus omdat zij immuun cellen rekruteren dan wel activeren tot antivirale afweer die vervolgens geassocieerd kunnen worden met virale load, klinische klachten en humorale response. In de FFX studie worden daarom ook antistoffen bepaald in speeksel.

Naast het meten van antilichamen in de PICO studie, zal de MIA gebruikt worden om antilichamen tegen COVID-19 te meten in andere relevante studies, zoals de FFX studie, in VITAL en de VIVO studie (vaccinatie immunrespons tegen Pneumokokken en veroudering). Ook wordt er samengewerkt binnen grote externe studies zoals de BcG studie van UMCU/Nijmegen.

Resultaten worden gedeeld met OMT, Respons Team en met (inter)nationale collega's en gremia; WHO en ECDC.

Producten en Activiteiten

Beschrijf hier de producten (alles wat kan worden aangeboden om aan een vraag te voldoen) en de daar aan gekoppelde activiteiten (werkzaamheden die nodig zijn om een bepaald product te halen). Geef, indien gewenst een toelichting op de producten. Neem tevens go/ no-go momenten op in de planning. (pas het aantal regels in de tabel aan naar wat van toepassing is).

MIA Corona

- 2020: SARS-Cov-2 MIA paper accepted
OMT notitie oktober, in bewerking
- 2021: development of respiratory MIA
Reinfection cases, avidity as marker to discriminate primary from secondary infection
Functionele assays antistoffen
Mucosal immunity; cytokines and chemokines in saliva

PICO

- 2020: OMT notitie April
PICO 1 design en resultaten seroprev en risk factoren, paper submitted
PICO 2 risk factoren and symptoms in relatie tot seroprev, paper in bewerking
Antistoffen kinetiek, duur en kwaliteit van immuunrespons, PICO en FFX paper in bewerking
- 2021: waning antistoffen, longer follow up
Kruisreactie en effect pre-existing ILI immunity on respons Corona infection
Antistoffen in relatie tot symptomen during the course of the pandemic
Memory Bcellen; onderzoek naar antistoffen

Begroting

Totaal Capaciteit kosten
Totaal Projectgebonden kosten

Totaal Project:

Invullen in meegestuurde Excel sheet (IPB 20xx).

Toelichting productkosten > € (10)(2b)

Geef hier een korte toelichting (waarom is het nodig, wat ga je er voor doen, koppel aan op te leveren producten) op alle kosten boven de € (10)(2b) totale projectkosten.

Onderbouwing en details project Post Docs Humorale Immuniteit IMS/IIV

Om al bovenstaande activiteiten binnen IMS (IIV) te kunnen uitvoeren is er versterking gevonden door de komst van 2 Post-Docs. Een van de Post-docs heeft ervaring met immunologische analyses van grote databases (Data/Vaccine PD). De andere Post-Doc heeft ervaring met functionele serologie assays (Func PD). Hieronder staat een omschrijving van de taken van de Post-Docs die nu gepland zijn maar dit kan nog enigszins wijzigen.

Uiteraard zijn analisten en senior WO's ook betrokken.

Introduction:

The role of antibodies in protecting against the new pandemic coronavirus (SARS-CoV-2) infection has yet to be explored. Investigation of the kinetics of the responses and the ability of the antibodies to neutralize the virus and interact with relevant other immune components is greatly required. These data are needed for understanding the immunity and protection following infection, but also to anticipate on the oncoming SARS-CoV-2 vaccines that need effective tools to evaluate the immunity induced by the vaccine. Also, assessing infection and seroprevalence for SARS-CoV-2 in the population is best studied by measuring specific antibodies.

For this purpose we successfully developed a highly quantitative assay to simultaneously measure specific IgG to Spike S1, RBD and Nucleoprotein of SARS-CoV-2 in single sample specimens. The assay has been validated and shows very good performance characteristics in term of sensitivity and specificity.

The assay is currently applied in population-based studies, ie Pienter Corona, as well as in FFX patient/contact surveys and in several other cohort studies in collaboration with external partners (eg Sanquin, Vital, Oxford Vaccines Group, UMCU/Radboud BCG-Corona) implementing the RIVM assay in providing the evidence for COVID-19 infection and immunity. This results in large datasets including demographic data, risk factor data and symptoms data. In the meantime, the assay has been expanded to also assess IgA and IgM isotypes and binding strength of antibodies (avidity), resulting in 9 Antibody parameters per sample.

The SARS-CoV-2 humoral immunity/serology project therefore has the following aims:

- Understanding risk factors and symptoms in relation to the serological response (D*)
- Understanding the kinetics of immunity following infection (D,F*)
- Understanding the functionality of antibodies to SARS-CoV-2 (F, D)
- Understanding memory B cell formation as the basis of antibodies (F)
- Establishing the immunity induced by vaccination (D, F)
- Assessing the longevity and functionality of vaccine-induced responses compared to infection-induced serological responses (F)

* indicate lead by a data scientist, F indicates lead by a lab-based immunologist for functional assays.

The different aims require efforts to apply these assays to create a detailed picture of the serological response to either infection or vaccination, to transfer existing assays, and to develop new assays and readouts and (F). The already existing database, that will be growing with time and the addition of readouts requires an extensive bioinformatic approach in building and analyzing datasets (D). Because both the data and functional parts of the project require scientific expertise these will be executed by postdocs. The strength of having these two components also relies in the combination of in-dept lab assays and advanced data analyses.

In addition to the SARS-CoV-2 project, the methodologies and scientific approaches are in line with the long-term goals of IMS and expected to further develop the IMS serology platform in general.

Specific tasks of the Data /Vaccine scientist:

- Keep up with literature about epidemiological and immunological/serological studies to SARS-CoV-2
- Mount and validate databases of eg Pienter-corona, FFX and other cohorts
- Contribute to building the database for oncoming Pienter corona study rounds
- Investigate risk factors for seroconversion and how these relate to antibody concentrations
- Analyse serological profiles in relation to symptoms
- Perform data analyses of cytokine profiles in saliva of FFX
- Build a bioinformatic approach (using eg PCA, heatmap architectures) to correlate the different response data

- Prepare an analyses plan to assess vaccine responses in a future study
- Participate in relevant IIV and CiB meetings about SARS-CoV-2
- Contribute to writing reports to OMT, GR, general public when needed
- Write a scientific manuscript(s) and present results in meetings

Specific tasks of the Functional Serology Immunologist

- Keep up with literature about immunity to SARS-CoV-2
- Identify (functional) assays that could be employed to study the aim of understanding the serological immune response to SARS-CoV-2
- Analyse serological profiles in relation to protective immunity (CoP)
- Analyse the repertoire and functionality of SARS-Cov2 specific antibodies from memory B cells, preferably at the clonal level
- Transfer existing assays / Develop new assays to study antibody functionality
- With other lab members perform assays on samples from different studies
- Participate in relevant IIV and CiB meetings about SARS-CoV-2
- Contribute to writing reports to OMT, GR, general public when needed
- Write a scientific manuscript(s) and present results in meetings