

Corona MIA & Pienter  
Voortgang en agenda 23-6-2020

Algemeen

Er wordt gekeken naar uitbreiding van capaciteit nav coronacrisis. De capaciteit komt ten goede aan corona onderzoek en kan ook helpen achterstand die we opgelopen zijn in te lopen.

Data-analyse/ manuscripten

- MIA paper under review bij JID. Online beschikbaar via MedRxiv
- Pico-1 paper gaat vandaag weg

PiCo2+

- Er zijn nu (dd 23/6) rond xxxx bloedafnames ontvangen
- Planning/agenda maken voor Pico+ screening ( 5.1.2e )
- Opzet:
  - o 1/20 voorverdunding pico2 en + bewaren (als vriezer ruimte het toelaat) [GdH: evt in inloop -20 voor paar weken bijv?]
  - o IgG tegen S1, N en RBD wordt bepaald in pico2+
  - o Alles wordt in 1 verdunning gemeten. De positieven in de hertest evt in meerdere verdunningen (eg omdat N en RBD inhibitie vertonen in hoge samples indien onvoldoende verdund)
- Voor pico3 wordt verwogen om een mucosaal sample mee te nemen. Eventueel uitzoeken met speekselafnames van IIV 'volunteers' (speeksel versus nasal lining fluid)
- PiCo metingen worden gestart nadat alles klaar staat en is afgezekerd (ref en bead batches). 5.1.2e heeft inmiddels een c5 en een c6 batch gevalideerd op FFX blok (is nu validatiepanel voor de corona MIA). Voldoende nu voor Pico2+

Validatie RIVM/MIA tov andere sero-platforms, Wantai (Sanquin) en array (IDS)

- Sanquin wacht op 'ethical clearance', daarna volgt transfer van Sanquin testpanel van ~1000 sera naar RIVM (steekproef 3<sup>e</sup> week juni) tbv Mia/Wantai validatie. IDS wil ook array uitvoeren ( 5.1.2e ).
- IDS panel getest, ook met nextgen/mkII MIA (batch c5 en c6 \*). IDS panel bestaat uit mix van ernstige en milde cases en controles. Sensitiviteit MIA en Wantai op dit panel zijn identiek.
- MIA performance op basis van dit IDS panel en combinatie FFX (hieronder) en negatieve controles (ILI Rdam, Pienter): Er wordt nu een gevoeligheid bereikt van ~95% bij een spec. van 100%

FFX patient/contact cohort (sera/ speeksel, longitudinaal)

- Gepaarde sera van klinische en lab-bevestigde cases zijn opnieuw getest met de verbeterde (mkII) MIA; MIA data geport naar FFX database ( 5.1.2e ).
- Alle FFX sera worden afgetest in MIA, array en Wantai. Prio is nu MIA/array, restant voor Wantai. Fasering: (1) direkt overzetten 5uL vingerprikbloed serum kinderen (~ 180) in MIA buffer; (2) overige sera reeds bij IDS (~ 200, ?) nog over te zetten in MIA buffer ( 5.1.2e )
- Speeksel: prioriteitenlijst opgesteld door 5.1.2e (cytokines, serologie, etc.)
- 2<sup>e</sup> deel van de FFX studie (next 50 families) wordt uitgesteld tot na de vakantie

### Internationaal, andere cohorten

- Oxford klinisch panel (n=..) en harmonisatie panel (n=50) > nog verder te bespreken (mail [5.1.2e](#)), eerste IgG resultaten zijn opgestuurd.
- NIBSC tijdelijke standaard 20/130 wordt inmiddels meegenomen in de MIA testen en gaat ook mee in Pico2+
- 

### Assay development, onderzoek

- 
- De nextgen MIA is gevalideerd op ILI Rdam, Pienter (deel), met FFX en IDS panel als nieuw positief deel (niet meegegaan : EMC pos panel en RIVM/ILI): nieuwe cut-off S1 rond 1.3 (was 2.35). Spec 100%/sens ~95%.
- Verbeterde Mia mogelijk als addendum toevoegen aan MIA paper, afhankelijk van review, mogelijk nog wat aftesten, maar wrsch. niet nodig/ niet relevant.
- Aanvullend IgA/IgM onderzoek op FFX sera van patienten en contacten (is beter gedefinieerd dan Oxford try-out panel), vaststellen van M/A pos/neg criteria en met standaard (intern/NIBSC ?).
- *Uit vorig overleg: Acute patienten/personen die hele hoge titers hebben tegen met name N zijn moeilijker kwantificeerbaar; er is remming in hogere testconcentraties, terug te voeren op competitie met COVID-19 IgA en/of IgM abs. Ook de ref. laat hier op N wat remming zien, niet onlogisch omdat het een pool is waarin met name hoogtiterende sera zitten, alternatieve concentraties hiervoor 1/8000 .. 1/20 000*
- Speeksel pilot testen FFX of 'volunteers', nog te bespreken
- 'klonale' supernatanten van herstellende COVID-19 patienten., ~600 sups bekijken op anti-S1 en anti-N en diff. op IgG en IgA; pre-screening met 'afgekeurde' S1 beads (S1 Utrecht, of S1+S2), en nucleo; eventueel oude RBD (2<sup>e</sup> instantie).
- 
- Inhoudelijke Punten [5.1.2e](#) (mail 27/5)
  - o *Wat is de biologie vd samples*
  - o *Verskil tussen N en S1?*
  - o *Wat is er tot nut toe gedaan en wat waren de resultaten*
  - o *Rol van conjugaat, mogelijke optimalisering > niet nodig voor separate IgA en IgM bepalingen, 1/400 is goed*

### Geparkeerd, to do later

- Cross inhibition/depletion (hCovs). Nu niet direkt nodig. Eventueel combineren in aparte onderzoek naar hCov kruisrespons, OC43 is al deels getest, maar niet voorradig en wordt NIET door [5.1.2e](#) gemaakt. Overige S1 eiwitten in huis (NL63 en 229<sup>E</sup>, HKU1, SARS).
- > uitbouwen naar ILI MIA?

### Archief

MIA Corona paper (voor JID): onder review dd 09 juni 2020

#### Data-analyse/ manuscripten

Pico MIA paper en vervolg Pico-2/plus:

- Pico-1 data; selectie van alle (S1) data vanaf 25% onder de cutoff in de eerste meting (n=138). Van de concentraties van de eerste meting en de redos (hertest) is de GMC genomen.
- Van deze 138 zijn de bijbehorende Pienter3 samples geplukt, exclusief de DBS samples: 26 bleken positief in P3 (26 / 3208 of 0.81%), met testwaarden onder de 10 AU/ml.
- De seroprevalence met hertesten GMC daalt iets bij een cutoff van 2.37. De meting van de eerste 2000+ samples geeft een wat hogere GMC dan de laatste 1000+ sera; dit cohort effect speelt alleen bij de lage/negatieve testwaarden, op de positieve redo's is geen cohort effect waarneembaar (dus niet direkt gerelateerd aan een afwijking in testverdunding).

- Voor Pico-1 seroprevalentie paper (5.1.2a) beperken we ons tot de S1 output. Voor Pico2/plus willen we multiplex output (S1, N en RBD) meer laten meewegen in de seropositiviteit en prevalentie schattingen, inclusief seropositiviteit van de pre-afnames (Pienter 2016)