



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Pl. van Oudehoevenklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl
KvK Utrecht 30276683

T 5.1.2e
F 5.1.2e
5.1.2e @rivm.nl

verslag

Bespreking	COVID Kernteam	Datum
Vergaderdatum en -tijd	23 november 2020 15.00 - 16.00 uur	1. 26 oktober 2020
Vergaderplaats	V.050 + GtM	
Deelnemers	5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e (notulen), 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e	
Afwezig	5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e	

Opening en vaststelling van de agenda

5.1.2e sluit vanaf nu aan bij het overleg.

2.

3. Algemene COVID zaken

Niet besproken.

4. Inhoudelijke zaken

3a. Project 5.1.2e

- Infectiemodel proberen op te zetten, met als doel om de symptomen van de mens ook in een diemodel kunnen nabootsen. Zodat dierexp. Kunnen transleren naar humaan.
- Fretten waren ontvankelijk voor sars-cov2. intratrachiale route proberen, bij influenza maakt het verschil welke route je gebruikt (geeft bij influenza flinke ontstekning). Daarnaast oude mannen gebruiken om te kijken omdat dit de doelgreep is humaan. Wel volwassen mannen geen oude. Maar zagen geen verschil in.
- Wel lange klachten
- Gewicht, virusreproductie in neus, keel en rectale swaps. Koorts, 5 14 en 21 dagen fretten opgeofferd om dit te kunnen meten.
- Wel type immuunrespons gemeten kan worden na infectie.
- Levend virus tm dag 7 in keel en neus terug te vinden. In weefsels, vooral in de neusholtes hoge virale load (q pcr), ook in darmen. Ook in de hersenen worden viruskopieën aangetoond. Wat overeen komt met verlies van neus/smaak bij humaan.
- Milde infectie in fretten. Geen koorts, geen verandering in ademhaling, geen gewichtsverlies. Wel pathologie in de neusholte te zien. Mn. Bij de moderate en severe cases waarin je obstructie te zien is. Veel infiltraten van mn, neutrofielen in de weefsels te zien. Persistenten gevallen (tot wel 3 weken later nog terug).
- Ook pathologie van de longen (intranasale infectie) zie je bij moderate cases wat meer bloedvorming rond de grotere bronchien.
- Ophoping van immuunactiviteit rond de bronchiolen. Ook een klein beetje longontsteking zichtbaar. Zien we toenemen in de tijd (intranasale route) dag 5 naar 21. De infectie is wel weg, maar de immuunreactie lijkt wat ontspoord in de hogere luchtwegen.

Datum
26 oktober 2020

- Wat ook overeenkomt met de jongere humane generatie waar we zien dat er langer tijd longproblematiek te zien is.
- Mbt elisa antistoffen aangetoond. Mia wordt nog uitgevoerd, overleg met gerco loopt.
- Tcel respons uit de tissue longcellen (schoongemaakt van bloed). Spike eiwitten respons zijn terug gevonden. Zien hele duidelijke tcel responsen bij geïnfecteerde fretten.
- Intranasale route bij jonge fretten is het een goed model voor vergelijking voor bij de mensen. Geen severe disease zoals bij intratrachiaal model.
- Dit model opstellen om vaccin onderzoek te doen, om zo verschillende vaccins te vergelijken in 1 onderzoek. Ook om zo te kijken welke type vaccin een goede antistof respons opwekken.
- Humorale model ingehaald door klinische data in mensen.
- Moeten we het fretten model gebruiken of kan het ook in de syrische hamster of muis? Hamsters kan, maar moeilijk te correleren naar mens. Muis model kan een goede optie zijn.
- T cel respons bijdraagt in immuunrespons?
- Systemische en residente t cel respons blijft nog steeds relevant. Kan gebruikt worden met mRNA vaccins, LAIV en whole inactivated vaccins.
- De vraag is of het fretten model gebruikt moet gaan worden, of toch een muis model. Maar die ligt bij de postdco om verder uit te werken.
- Kruisreactiviteit blijft dan ook liggen. weinig homologie/ immuniteit tssen sarcov2 en andere corona virussen. Behalve het RNA-dependent RNA polymerase inclusief stretches van > 9 aminozuren. Kruisreactieve t cellen induceren? En zijn de beschermend?
- Onderzoeken als je nog aan het herstellen bent van een covid infectie en daar een influenza infectie overheen krijgt (en vice versa). Krijg je dan ergere klachten? Als dat zo is dan zou een influenza vaccinatie daar dan ook bij helpen.
- Er zijn in de literatuur nog geen papers gevonden met dit soort onderzoek, en goed dit in de gaten houden zodat je niet achter de feiten aan loopt met dit onderzoek.
-
- Wat zou je nu op de korte termijn/ meeste urgentie aan onderzoek? Toch wel tcel immuniteit. Kijken naar hoe goed dat soort vaccins beschermen.
- mRNA vaccins wekken vooral antistoffen op tegen spike eiwitten.
- Model ook interessant om te kijken naar verloop van immuniteit in tijd? Lange termijnimmuniteit. Duur van immuniteit is van belang, maar goed kijken tegen wel vaccins te dat gaat doen, want er zullen wel snel humane data bekend zijn.
- Wie worden er nog echt ziek van de fretten als je kijkt naar de pathologie van de longen? Bij uitzondering daar eigenlijk allemaal. Je ziet het vooral in de tijd, hoe langer de tijd, hoe slechter de longen (als de immuniteit ontspoot).
- We hebben een mooi fretten model staan, moeten we dan zo vee ltijd stoppen in een muizenmodel? We staan bekend om de fret, maar doen ook vee lmuizen. Ook daar genoeg expertise in, alleen infectiemodel dosis bepaling doen (al een richting voor, al veel in literatuur).
- Met mrna vaccins ook makkelijk tege neen andere target te krijgen. Maar willen we dat? Doe je dan de aanname dat de huidige targets niet goed genoeg beschermen? Nee, de huidige vaccins zijn antistof gericht, en neemt mogelijk snel af. Wat je wil is een langere bescherming, uds als dat mogelijk op te wekken is met een andere target (t cel gericht) dan is dat wenselijk. Het riekt een beetje naar vaccinontwikkeling (wat als we iets vinden wat een super respons geeft, wat gaan we dan doen met de data?). dat is wat we ook doen voor vaccin advisering. We adviseren of iets werkt. En kan bijdragen voor een specifiekere vaccin (een duwtje in de juiste richting).

Datum
26 oktober 2020

- Mogelijkheden zijn eindeloos. We moeten goed kiezen wat we gaan doen ,en wat op dat moment relevant is.

Vraagstelling binnen Project 5.1.2e is:

- Kijken naar Residente t cel responsen zijn, met mogelijke kruisreactieve t cel responsn.

3b. Klinische studie 5.1.2e

- Ideeën rondom klinische studies vorm te geven.
- Brainstorm met verschillende senior onderzoekers. 1^e sessie breed doen, daarna versmallen.
- Voeten op tafel sessie te organiseren. Wat vinden we nodig om te onderzoeken. Bepaalde risicogroepen. Hoe en wat we gaan doen om te gaan kiezen.
- Vragen formuleren en die aan de groep voorleggen om zo kaders mee te geven. Goed om alvast na t e denken wat er aan type klinisch onderzoek nodig is. En wat we aan kunnen. Hoe groot wordt een studie en wie moet er nog meer op aanhaken. En wat is de tweede vraag (hoofd en subvragen opstellen).
- Inventariseren wat er binnen nederland nog meer op dit vlak speelt. Zodat er geen dingen dubbel gedaan worden.
- Even met 5.1.2a contact opnemen .zij heeft overzicht water op zomnw gedaan wordt. En een uitvraag doen bij de projectleiders wat zij in samenwerkingen hebben lopen.
- Er is wel ee nclinical trial database ,maar dan zit het onderzoek dan al in een ver stadium. Het is zonde als we op meerder plaatsen hetzelfde werk gedaan wordt.
- Zomnw gaat mogelijk met een call hiervoor komen. Ook op europees niveau komt er een call.
- Mogelijk staat er nog meer info op desite van de who, waarin bij meetings vaak het onderwerp van gesprek staat in de sprekerslijst. Er wordt ook wel gevraagd of mensen hun informatie op voorhand willen delen, maar dit wordt niet altijd gedaan.

5. Actielijst

Nr	Actiedatum	Actie	Actor	Status
2020-01	26-10-2020	Rekening houden met vaccinstudies. Mdw die daar op werken ook niet helemaal volplannen met andere covid werk.	afdelingshoofden	
2020-02	26-10-2020	5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e en 5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e uitnodigen voor het volgende overleg voor toelichting projectplannen	5.1.2e	afgerond
2020-03	26-10-2020	In serologie onderzoek; opzetten respiratoire MIA waarin andere corona's ook te bepalen zijn (corona antistoffen vs. SARS-COV2 antistoffen).	5.1.2e	
2020-04	26-10-2020	6. Samenwerking tussen IMS en IMM op het gebied van functionele assays opzetten, opzoeken. Verbinden en versterken.	5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e	
2020-05	26-10-2020	Afstemmen B-cel onderzoek van COVID positieve mensen (werk Rotterdam, FFX	5.1.2e 5.1.2e	

Datum
26 oktober 2020

		studie). Uitwerken van de data.		
--	--	---------------------------------	--	--

7.