

Offerte



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

## 1. Algemene gegevens

Versiedatum	27 oktober 2020
Versienummer	1.0
Opdrachtnr OG	Covid-02
Titel	Virologie, immuniteit en bioinformatica
Startdatum opdracht	01.01.2021
Einddatum opdracht	31.12.2021
Opdrachtkosten huidig jaar	3.000.000
- Waarvan programma	
- Waarvan apparaat	
Opdrachtkosten levensduur	
- Waarvan programma	
- Waarvan apparaat	
Toelichting opdrachtkosten	N.v.t.
Wettelijke taak	Nee
Toelichting op wettelijke taak	N.v.t.
Wijze van verstrekking	ntb
Type opdracht	Onderzoek/Kennisintegratie/Regie/Uitvoering/Advisering/Vertegenwoordigingen/Ad hoc activiteiten
Toelichting indien 'anders'	N.v.t.

## 2. Opdrachtgever

Ministerie / Directie	Ministerie van VWS
Programma	COVID-19
5.1.2e	Mw. drs. 5.1.2e
	Mw. drs. 5.1.2e

## 3. Opdrachtnemer

5.1.2e	Dhr. prof. dr. 5.1.2e
	Mw. 5.1.2e
	Mw. 5.1.2e
	Mw. dr. 5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e

## 4. Beleidscontext

Het Ministerie van VWS is verantwoordelijk voor de volksgezondheid in Nederland. In het jaar 2020 heeft het ministerie van VWS grote inspanningen geleverd om de Covid-19-pandemie te bestrijden. Het RIVM speelt een grote rol in de bestrijding hiervan, waarbij alle domeinen worden ingezet. Om de pandemie optimaal te bestrijden wordt er een

Offerte



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

tijdelijk nieuw RIVM-breed Covid-19 programma opgericht waarin alle taken die het RIVM in dit verband uitvoert worden ondergebracht. De taken betreffen onderzoek, monitoring, advisering en coördinatie.

## 5. Beschrijving opdracht

Door de coronacrisis bevinden we ons in een bijzondere situatie. Het is lastig te voorspellen wat de impact en de nasleep van de crisis zal zijn. Gezien de omvang van de werkzaamheden die hierdoor op het RIVM afkomen vragen wij u om een apart Covid-19 programma op te zetten in 2021, te starten per 1 januari 2021. Het budgettaire kader voor dit programma zal worden vastgesteld op basis van de kosten die in de loop van 2020 pas kunnen worden ingeschat. De aansturing van het programma zal vanuit VWS verlopen via de programmadirectie Covid-19. Ik vraag u voor het opstellen van uw programma-offerte in nauw overleg te treden met uw contactpersonen bij VWS.

## 6. Plan van aanpak

### COVID-02 immuniteit, virologie en bioinformatica

#### Immuniteit

Centraal voor dit themadeel staat de opbouw, de kwaliteit en de duur van immuniteit tegen het nieuwe coronavirus, SARS-Cov-2. Het onderzoek richt zich op het aantonen en monitoren van humorale en cellulaire immuniteit over alle leeftijden van de Nederlandse 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.

Het CIb zal de volle breedte van het immunologisch onderzoek inzetten om inzicht te krijgen in infectie, opbouw en verloop van de afweer. In 2020 en 2021 zijn/worden klinische studies uitgevoerd specifiek gericht op opbouw en duur van immuniteit in bijvoorbeeld kwetsbare groepen zoals de ouderen.

Het immunologisch onderzoek binnen de FFX studie (transmissie van het virus binnen het gezin) en onder herinfectie gevallen levert belangrijke informatie op over de kwaliteit van de immuun respons in relatie tot symptomen, ernst van ziekte en het weer vatbaar zijn voor een her infectie. Daar waar het onderzoek niet direct mogelijk is met humaan materiaal, met name voor infectie experimenten tbv het meten van bescherming, zullen diermodellen (zoals fretten) ingezet worden.

#### PIENTER CORONA

In maart 2020 is een start gemaakt met het PIENTER Corona onderzoek. Van 7800 Nederlandse inwoners wordt serum verzameld en op het laboratorium onderzocht op hoeveelheid, kwaliteit en functionaliteit van antistoffen tegen SARS-CoV-2. 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

Offerte



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

Nederlandse bevolking.

De serologische studie onder bloedbank donoren is aanvullend hierop zeker vanwege de hogere frequentie van metingen. Resultaten worden gedeeld met OMT, Respons Team en met (inter)nationale collega's en WHO en ECDC. In 2021 zullen meerdere Pienter Corona rondes volgen om zo het verloop van de immuniteit gedurende de pandemie te kunnen monitoren. Daarbij zal worden geanticiepeerd 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. Hiertoe dienen we ook zicht te hebben op het vóórkomen en het onderscheiden van navolgende infecties met SARS-Cov-2.

In 2020 zijn er diverse SARS-Cov-2 specifieke testen geïmplementeerd binnen RIVM, waarmee karakteristieken van de opbouw van systemische en lokale immuniteit in relatie tot klinische symptomen en duur van bescherming in kaart gebracht kunnen 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.

## **Virologie en bioinformatica**

### **Virologie**

De zich in de tijd ontwikkelende variaties in de genetische opmaak van SARS-CoV-2 dienen gemonitord en geduid te worden ten behoeve van een adequate klinische en public health response (moleculaire epidemiologie). Monitoring vindt plaats door sequencing binnen uitbraak clusters en binnen de opzet van een structurele, landelijk dekkende, systematische kiemsurveillance. Duiding vindt plaats op basis van fylogenetische analyse, peer reviewed literatuur, expertise en, indien aangewezen, laboratorium experimenten zoals fenotypering in celkweeksystemen.

Deze offerte richt zich op de volgende aspecten hiervan:

- a) aanpassen benodigde infrastructuur
- b) Genetische voorbewerking en analyse
- c) bio-informatica
- d) nader karakteriseren van circulerende virusstammen op basis van verkregen sequenties
- e) inrichten en uitvoeren landelijke kiemsurveillance
- f) moleculaire en serologische surveillance inclusief veelvoorkomende coronavirussen

#### **a). Infrastructuur moleculaire epidemiologie rondom Covid-19**

Sequencing technieken en de analyse van sequentie data worden in toenemende mate ingezet bij de monitoring van Covid-19. De toepassing van sequencing rondom Covid-19 binnen het RIVM heeft als doelstellingen moleculaire identificatie en genotypering op basis van Covid-19 kiemsurveillance. Daarnaast wordt sequencing ingezet ter ondersteuning van uitbraakonderzoek. Met behulp van next generation sequencing (NGS) technieken is het mogelijk deze doelstellingen met meer diepgang en op een efficiëntere manier te bereiken dan voorheen met traditionele technieken. Zo zorgen de Covid-19 kiemsurveillance en uitbraakonderzoek met behulp van NGS ervoor dat met hogere resolutie clusters en (regionale) uitbraken gedetecteerd en gemonitord kunnen worden en betere bestrijding kan plaatsvinden door een gerichte respons. De snel toenemende diverse genetische toepassingen zoals NGS vragen om een samenwerking en coördinatie van multidisciplinaire teams met virologen en bioinformatici. Dit varieert van een gecoördineerde samenwerking vanaf de voorbewerking van het monstermateriaal tot aan het uitvoeren van de sequentie analyse op basis van NGS, alsook afstemming op internationaal niveau

#### **b). Genetische voorbewerking & analyse**

Offerte



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

Voor het uitvoeren van sequentie analyses t.b.v. Covid-19 kiemsurveillance is een samenwerking en coördinatie van multidisciplinaire teams nodig waarbij werkzaamheden ten aanzien van sequentie analyses gecentraliseerd worden uitgevoerd. Hierdoor kan optimaal geprofiteerd worden van het inkorten van doorlooptijden, flexibiliteit, capacity building, en korte lijnen tussen wet-lab sequenzen en de daarop volgende bioinformatica ten behoeve van de analyse van de sequencing data. Het specifieke doel is het organiseren van een volwaardige gebundelde in-house NGS sequence infrastructuur en protocollen volgens ISO 15189 accreditatie voor de moleculaire Covid-19 diagnostiek, kiemsurveillance en innovatie.

#### **c) Bioinformatica**

Voor het pre-processing en analyseren van de gegenereerde NGS data zijn bioinformatica tools en technieken noodzakelijk. Dit vraagt om een samenwerking en coördinatie van bioinformatica waarbij ontwikkelingen op dit gebied vertaald worden naar de beantwoording van diverse vraagstukken op het gebied van Covid-19 infectieziektebestrijding. Dit wordt bewerkstelligd door analyse methoden op te zetten in samenwerking met andere bioinformatici binnen het CIb en eindgebruikers van de data, waarbij deze aangepast, geoptimaliseerd en geïntegreerd kunnen worden in pipelines en in al bestaande kwaliteitssystemen geïntegreerd worden. Naast de analyses bieden deze pipelines de garantie van reproduceerbaarheid en zorgen voor complete audit-trials. Voorwaarden voor een goedwerkende infrastructuur zijn o.a. een moleculair platform (reeds geïmplementeerd bij het CI), en een volwaardig data management systeem rondom opslag, uitwisseling en het publiek maken van data. Ontwikkeling en gebruik hiervan wordt in 2021 verder uitgewerkt.

#### **d). karakteriseren van circulerende virusstammen**

Informatie over in Nederland circulerende SARS-CoV-2 stammen verkregen in uitbraakonderzoek dan wel via de kiemsurveillance wordt geduid door in silico fylogenetische analyses in regionale, nationale en internationale context van SARS-CoV-2 stammen. De duiding van onderlinge verwantschappen tussen virus stammen zal richting geven aan de public health response. De aard van de opduikende virus varianten zal bepalend zijn of nader laboratorium onderzoek dan wel aanpassing van bestaande tool boxes nodig is zoals bv fenotypische karakterisering in celkweek of diermodellen, aanpassen van moleculaire detectieprotocollen (RT-PCR) en serologische testen.

#### **e) Inrichting en uitvoering landelijke kiemsurveillance**

In de huidige Covid-19 pandemie, maar zeer zeker ook op de midden-lange en lange termijn is een doorlopende landelijke monitoring van de verspreiding/(re-)introductie en evolutie/drift van SARS-CoV-2 van essentieel belang voor zicht op en uitvoering van de nationale en lokale bestrijding via routinematige (kiem)surveillance en uitbraak-, bron-en contactonderzoek. Dit vraagt om een duurzame inrichting van een landelijke kiemsurveillance structuur waarvoor de gecombineerde gegevens vanuit de verschillende laboratoria in Nederland waar SARS-CoV-2 diagnostiek en/of sequencing wordt uitgevoerd noodzakelijk zijn.

In deze structuur dragen, op basis van overeengekomen onderlinge afspraken (via Terms of Reference), op vrijwillige basis deelnemende laboratoria bij aan de verzameling en gemeenschappelijke analyse van sequentiegegevens ten behoeve van nationale en lokale monitoring en bestrijding. Naast routinematige SARS-CoV-2 sequencing ten behoeve van deze kiemsurveillance zal sequencing plaatsvinden als onderdeel van specifiek uitbraak en monitoringsonderzoek. Ter ondersteuning hiervan is een nationaal moleculair platform ontwikkeld (MPF) noodzakelijk dat op gestandaardiseerde wijze data verzamelt en analyseert. De nationale kiemsurveillance structuur zal als onderdeel van deze offerte vormgegeven en geïmplementeerd worden.

#### **F. moleculaire en serologische surveillance**

In de landelijke surveillance voor respiratoire pathogenen die loopt via de huisartsen peilstations (NIVEL) wordt zal extra getest worden op de aanwezigheid van de vier gewone coronavirussen,

Offerte



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

HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-NL63 en HCoV-229E. Real-time inzicht in de mate van circulatie van deze aan SARS-CoV-2 verwante coronavirussen is van belang voor beter begrip van de SARS-CoV-2 epidemiologie en het vinger aan de pols houden bij de accuraatheid van gebruikte diagnostische methodieken. Daarnaast wordt de multiplex serologie voor humane coronavirussen (micro-array technologie) verder door ontwikkeld zodat ook op basis van "bloedtesten" de infectie druk van SARS-CoV-2 en andere coronavirussen gemonitord kan worden in response en onderzoeks context.

## 7. Raakvlakken met andere opdrachten

Surveillance  
Modellering, bioinformatica

## 8. Samenwerking en internationale aspecten

ECDC/WHO sero-epidemiologie netwerk  
Universiteiten Nijmegen, Erasmus  
Sanquin  
Ziekenhuizen  
laboratoria

## 9. Productenkalender

Productomschrijving	Opleverdatum
Onderzoeksrapportages	31.12.2021
Ad hoc advisering	31.12.2021