

To: 5.1.2e [5.1.2e @rivm.nl]; 5.1.2e [5.1.2e @rivm.nl]; 5.1.2e [5.1.2e @rivm.nl];
From: 5.1.2e [5.1.2e @rivm.nl];
Sent: Wed 6/24/2020 3:58:18 PM
Subject: RE: COVID-19 IMS
Received: Wed 6/24/2020 3:58:19 PM
[200624 Covid claim IMM.docx](#)

Hoi Allen,

Hierbij de verder uitgewerkte motivatie voor de extra FTE's die we voor COVID onderzoek willen claimen.

Groetjes,

5.1.2e

From: 5.1.2e <5.1.2e @rivm.nl>
Sent: donderdag 18 juni 2020 12:02
To: 5.1.2e <5.1.2e @rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e @rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e @rivm.nl>;
 5.1.2e <5.1.2e @rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e @rivm.nl>
Subject: COVID-19 IMS

Hoi iMT-collega's,

Hier een iets meer uitgewerkte onderbouwing voor extra fte ivm Corona.

Voor KIM is er project ondersteuning gewenst en extra capaciteit bij DM (zal ik nog nader navragen als DM bij EPI aangevraagd wordt voor PICO)

Voor discussie vanmiddag,

5.1.2e

Internationaal is er een grote vraag naar kwalitatief goede serologie voor serosurveillance, eg wie zijn er geïnfecteerd geweest. Daar zijn inmiddels veel initiatieven voor. De volgende vragen zijn naar de betekenis van antistoffen voor bescherming tegen herinfectie en het ontwikkelen van herd-immunity; en de duur van de humorale response. Daarnaast zal serologie een belangrijke pijler zijn bij aanstaande vaccin monitoring studies en daar moeten we ons goed op voor bereiden. Dit zijn bij uitstek vragen die wij goed kunnen oppakken en die ook in de NL situatie en dus richting VWS belangrijke resultaten op kunnen leveren voor beleid.

1. IMS heeft een Luminex/multiplex serologie voor hCOV-2 ontwikkeld waarmee heel specifiek en sensitief de humorale respons op een Cov-2 infectie in kaart kan worden gebracht (manuscript submitted). De MIA benadert momenteel de gevoeligheid van de beste Cov-2 immunoassays die er zijn (Wantai), en wordt inmiddels ingezet voor grote populatie studies (Pienter, Pico/plus, manuscript in prep.).

2. De MIA differentieert momenteel op 3 Cov-2 domeinen (S1, RBD, nucleoproteïne) en op een prevalent humaan (seasonal) coronavirus (hCov OC43). De assay kan simpel worden uitgebreid naar de overige 3 hCov virussen (229E, NL63 en HKU-1en die we al in huis hebben) de eiwitten van SARS en MERS, tbv verdiepend onderzoek naar de kruisreactiviteit en mogelijke kruis-immuniteit binnen de coronavirus familie. Mogelijk kunnen ook andere ILI veroorzakende virussen in een MIA mee en zodoende een breed virale respiratoir MIA opleveren. De assay kan daarmee ook ondersteuning geven bij het ontrafelen van mogelijke antibody-dependent enhancement (ADE) van hCOV en/of Cov-2.

3. Daarnaast kan de Cov-2 ab respons worden gedifferentieerd naar isotype (IgA, IgG, IgM). De eerste pilot experimenten zijn veelbelovend, waarmee een basis is gelegd voor kwantificeerbare en kwalitatieve detectie van de mucosale respons, ondermeer in speeksel of neusvocht.

4. Tbv de functionele karakterisatie van de immuunrespons op Cov-2, de rol van kruis-immuniteit en die van ADE is een duidelijke investering en verdieping nodig op het nivo van cellen/ targets voor Cov-infecties en selecties van de juiste virus stammen. Dit zou eventueel ism kunnen met IDS, maar wellicht is een eigen investering in assays nodig en daarmee ook een eigen COVID-19 lab bij IIV (bijv. V303). Het MIA platform kan

ook ingezet worden om functionele binding aan FcγR (en complement) te meten, evt uitbreiden naar FcαR (CD89).

5. De MIA is bij uitstek geschikt als analyse tool voor verdiepend onderzoek naar het door infectie gegenereerde memory B cell repertoire, of na vaccinatie. Memory B cellen kunnen nu individueel via een 'limiting dilution' kweek worden ge-expandeerd tot plasmacellen waarvan de abs slechts 1 antigene (epitope) specificiteit hebben tav sCov-2 (of van een humane hCov bijvoorbeeld). Meerdere geanalyseerde kloons bepalen de specificiteit van het memory repertoire. Vervolgens kan de functionaliteit van deze abs worden gemeten bijv. die van een inhibitie van de binding van Cov-2 aan bijv. epitheelcellen of in vitro virus neutralisatie.

6. Ten slotte zullen tzt meerdere vaccins worden ingezet om groepen van mensen te gaan beschermen tegen COVID-19. Die vaccins zijn conceptueel verschillend en zullen in eerste instantie met name een beroep doen op adequate humorale testen om de effectiviteit van die vaccinaties en bescherming te kunnen duiden, bij voorkeur die bepalingen die het beste correleren met bescherming. Daarvoor dienen verschillende immunoassays te worden ontwikkeld en meerdere lijnen van onderzoek aangegaan om die doelen te bereiken, en bij voorkeur dus binnen een periode van 1, max. 2 jaar.

Ad.1.

Nagenoeg alle analisten worden ingezet op pico rondes. 2 fte analist voor 2 jaar. Dan kan er ook weer een inhaalslag met regulier pienter en externe studies gemaakt worden.

Administratie (project ondersteuner) en datamanagement PIENTER (EPI neemt dit op in Covid claim). KIM kan wel extra DM gebruiken voor andere studies.

Project ondersteuner: Vragenlijsten invoer, controle IC, communicatie deelnemers, telefoon, mailbox, etc. Pienter en KIM

Datamanager: opschonen database en queries doen op inconsistenties.

Analisten: verwerken en meten van samples voor vervolgrondes PiCo (samples komen in bulk binnen en bezetten hele IMS team, waardoor andere projecten vertraging op zullen blijven lopen zonder extra capaciteit)

Ad.2/3/4. Verdiepende serologie:

- MIA uitbouwen naar meerdere endemic corona's voor S en N, mogelijk ook ILI breder
 - Kinetiek van IgM, IgA, en IgG door de tijden in relatie tot klinische klachten
 - Mucosaal versus serum (concentraties).
 - Functionaliteit v abs (avidity, neutralisatie zie hierboven, fcγR binding)
 - Duur vd responses en isotypen, dus hier de longterm FFX en PiCo samples
 - Samenstelling van isotypen in relatie tot virus neutralisatie onder punt 1 voor serum en mucosaal
 - Uit pico ook aspecten van ageing en andere data
- extra analist voor extra assays en een postdoc voor 2 jaar; PD kan de lead nemen in data analyses en daar een paar papers uithalen. Monsters zijn er al.

Ad.5. Analyse van memory B cell repertoire na doorgemaakte COVID-19

- B cel clones tegen verschillen Cov2 en hCov targets identificeren
- kruis-immuniteit cq ADE van B cel kloons in kaart brengen
- Functionaliteit vd (klonale) abs; virus neutralisatieassays, IDS of zelf bij IIV ?
- inhibitie van binding aan cel targets cq receptoren> verbinding met epitheel onderzoek
- Bridging van het kloneringswerk naar relatie tussen serum&mucosale concentraties en hierboven

Ad. 5. Epitheel/ADE zou een mooi IMM en IMS gezamenlijk project kunnen worden. Onze toevoeging is m 5.1.2e zou een virus neutralisatie op epitheel zijn, ipv vero cellen. Ook ADE serologisch bijdrage. Ook wat de epitheel response is als er virus met en zonder Abs toegevoegd wordt past perfect in mucosaal project

Ad.6. basis leggen op basis van onderzoek als genoemd onder 3,4,5

- Post-Doc (ad 5) en analist voor 3,4,5; analist kan gedeeld worden met functionele serologie. Post-Doc ook meer voorbereidend werk (integratie) voor vaccin onderzoek.