

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];
 Cc: 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
 Sent: Sat 4/4/2020 7:31:06 PM
 Subject: RE: SARS-2 frettenproef
 Received: Sat 4/4/2020 7:31:07 PM

Hoi 5.1.2e

Dank voor je vragen! Zie mijn antw in rood hieronder.

5.1.2e

From: 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

Sent: woensdag 1 april 2020 14:44

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@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>

Cc: 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

Subject: RE: SARS-2 frettenproef

Hi 5.1.2e

Lijkt mij een super relevant model om vaccin effectiviteit te kunnen onderzoeken en zou prachtig zijn als je de eerste bent met een goed diemodel voor Covid.

Wat vragen die bij mij opkomen (in random volgorde):

-Is het een verzoek van de WHO aan ons om dit model op te zetten, of is het een eigen initiatief?

Nee dit is op eigen initiatief. De WHO creëert op dit moment vooral het platform waar alle groepen die onderzoek aan COVID-diermodellen doen hen data openlijk presenteren. Momenteel is er geen funding vanuit hen.

-Is het aan ons om een model te ontwikkelen waarin vaccins getest kunnen worden? Wij gaan niet werken voor vaccinproducenten, toch? Als proof of concept (bv i.t. = beter model dan i.n.) lijkt het me helemaal prima en reeds publiceerbaar.

Nee, het is niet het idee om voor vaccinproducenten te werken. We testen wel vaccinconcepten van andere research groepen, zoals we dit ook voor influenza doen. Dit heeft met name het doel om te weten te komen welke immuunresponsen nu beschermen tegen infectie. Daar heb je vaccins voor nodig die op verschillende manieren werken en je hebt ook een challenge model nodig.

-Is het een ombuging (uitbreiding) van 5.1.2e project, of is het een heel nieuw project?

Ik zie dit niet als uitbreiding van 5.1.2e project. Hij helpt hier wel aan mee omdat we het anders niet kunnen doen. Hij loopt daardoor vertraging op met zijn project. We proberen er wel wat van te maken mocht het lukken maar ik vind dit in deze fase te riskant om dit als uitbreiding van 5.1.2e project te gaan doen. Dan zou ik het simpel weg niet doen. Ik vind echter de situatie ernaar dat we moeten bijdragen met onze kennis omdat er op dit gebied niet zo heel veel van op de wereld is. Het kan echter een heel nieuw project worden als we in staat zijn om een relevant model op te zetten. Daar zijn meer dan genoeg ideeën voor.

-Zou je in het frettenmodel ook infectie bij jonge dieren kunnen vergelijken met oudere dieren? Dit omdat bij mensen de pathologie bij kinderen veel minder lijkt te zijn dan bij volwassenen.

Ja, we hebben een groep met oudere fretten en gaan hier naar kijken. Dit zijn echter niet bejaarde fretten. Naar ratio tussen de 30-40 jaar humaan.

-De onderzoeksvragen die gericht zijn op het zoeken naar een vaccin target, vind ik een beetje lastig in onze context (public health).

Wat ik bedoel is dat we moeten weten of er een cellulaire immuunresponse gericht is tegen geconserveerde delen van het Coronavirus. Als je weet of dit zo is en je kunt aantonen dat zo'n response ook beschermt dan kun je adviseren aan de overheid om vaccins aan te schaffen die dit type immuniteit aanzetten, want deze geven mogelijk universele bescherming hebt. Dit zou voor een T-cel response kunnen betekenen dat als er weer een Corona virus wordt geïntroduceerd dit niet in een compleet naïeve bevolking gebeurt. We hanteren eenzelfde strategie ook voor Flu. Ik denk echter dat de kans zeer klein is dat dit voor Corona gaat werken omdat het maar om een heel specifiek eiwit gaat. Dit neemt niet weg dat T-cel responsen een belangrijke rol zouden kunnen spelen, maar dan tegen homologe stammen

-Ga je in het model onderzoeken hoe goed (hoe lang?) je beschermd bent tegen re-infectie als je de ziekte (infectie) hebt door gemaakt? Dat zou mogelijk kunnen voorspellen hoeveel impact een nieuwe opleving van het virus zal hebben.

Dat is heel interessant. Dat kunnen we zeker doen als het model gaat werken.

-Hoeveel budget heb je nodig om dit onderzoek te kunnen uitvoeren (opgedeeld in korte termijn vs lange termijn?)
Ik heb nog geen offerte van de eerste proef maar ik schat dat dit ~40 K zal zijn. Plus reagentia en testen denk ik ongeveer 50-60 K en daarbij op drie maanden financiering van 5.1.2e De lange termijn is nog koffie dik kijken maar je zou er een AIO op kunnen zetten met ~ 2 dierproeven per jaar.

Groet 5.1.2e

From: 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>
Sent: maandag 30 maart 2020 14:16
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>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>
Cc: 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>
Subject: SARS-2 frettenproef

Hoi iMT,

Dit is een plan met achtergrond en rationalen voor het opzetten van een fretten model waarin in we hopelijk SAR-2 induced ARDS gaan opwekken om vaccin effectiviteit te kunnen meten. Het kan binnen Cops viraal vallen maar het leek mij dat het IMT hier tenminste van op de hoogte moet zijn of zelfs moet keuren?

Aanleiding:

Ik merk in het WHO consortium voor SARS-2 animal models dat men het nog niet goed voor elkaar krijgt om een goed diervorm op te zetten. Ze zien virus replicatie en meestal geen, gewichtsafname of koorts (dit geldt voor zowel fretten als Apen). Dit lijkt dus niet op de fatale pneumonie waaraan mensen komen te overleiden. Naast reductie van virus replicatie, is het heel erg gewenst vaccin effectiviteit ook tegen deze fatale pneumonie te testen.

Waarom zouden wij dan een model op willen zetten?

In de infectie studies die men in het WHO consortium presenteert wordt het virus intranasaal toegediend. Wij kunnen ons intratracheale model gebruiken. We weten dat dit ook voor de H5N1 en H7N9 influenza virussen een wereld van verschil maakt en dat we met i.t. een prachtig Acuut Respiratoir Stress Syndroom (ARDS) opwekken met een fatale long pneumonie, terwijl je met i.n. infectie bijna niets ziet gebeuren. De vaccinwereld heeft nu heel hard een goed diermodel nodig om vaccineffectiviteit op waarde te kunnen schatten.

Als we dan een experiment doen, moeten we dat ook proberen in **5.1.2e** cellulaire responsen in fretten project te passen (dit is tegen flu maar kunnen we omdopen: tegen respiratoire virus infecties). We kunnen vragen over de rol van T-cellen bij SARS-2 infectie gaan stellen. Ik heb daarom de volgende research questions opgesteld voor korte (Q1-4) en lange (Q5-7- niet noodzakelijk voor **5.1.2e** termijn:

Q1: Kunnen wij een zinvol model op zetten (dat ziekte van de mens nabootst) om vaccin effectiviteit te testen ?

Q2: Induceren Corona infecties (Common cold en SARS-2) T-cellen (systemisch en respiratoir) ?

Q3: Zijn er, net als bij flu, interne virus eiwitten geconserveerd, zodat mogelijk met een eerdere infectie met common cold Corona mogelijk al een cellulaire bescherming is opgebouwd?

Q4: Worden door infectie T-cellen tegen deze geconserveerde stretches opgewekt?

Q5: Kunnen homologe T-cel vaccins tegen meerdere interne eiwitten beschermen

Q6: Kunnen Common-cold Corona infecties en T-cel vaccins responsen op wekken tegen geconserveerde eiwitten en beschermen deze tegen SARS-2 pneumonie.

Q7: Transleren de resultaten mbt tot kruisreactiviteit (als gevonden) naar de mens.

Uit de infectie proef waarin we het model zullen testen kunnen we Q1 t/m Q4 beantwoorden. Als blijkt dat we een goed model hebben (inductie van ADRS of tenminste flinke long pathologie) kunnen we door, anders niet. Dit is **'by far'** het belangrijkste doel van deze proef. Dit model geeft mogelijkheden tot samenwerking ook voor vaccins die op de inductie van antilichamen gericht zijn.

Infectie proef bestaat uit 1 groep die i.n. en 1 groep die i.t. geïnfecteerd worden met SARS-2 en een controle groep. Na 3,5 en 7 dagen worden dieren opgeofferd om virus replicatie/pathologie te analyseren en na 14 dagen om klinische verschijnselen en Cellulaire immuniteit te meten, We zullen nog 3 groepen includeren die geïnfecteerd worden met common-cold Corona virussen. Deze groepen worden alleen opgeofferd op Dag 14 cellulaire immunologie.

Voor de rol van T-cellen bij kruisbescherming (Q3) heb ik alle eiwitten van SARS-2 al op homologie onderzocht met de 4 Common-cold Corona virussen. Die is er alleen deels voor het RNA replicatie systeem (RdRp). Voor flu zien we veel meer homologie. Maar in het RdRp zitten wel bepaalde stretches (> 9 AZ lang) die 100% geconserveerd zijn. Het feit dat deze onderdelen geconserveerd zijn en de rest niet geeft aan dat ze voor het virus niet makkelijk te veranderen zijn, omdat het dan implicaties voor de fitheid van het virus heeft. Als hier epitopen in zitten dan zou dit een heel mooi vaccin target zijn. Q4 beantwoorden we door T-cellen uit common-cold Corona geïnfecteerde fretten te re-stimuleren met SARS-2 virus en een SARS-2 RdRp peptide pool. Q5-Q7 zijn voor volgende proeven. Q5, als Q1 en Q2 succesvol zijn en Q6 als Q1t/m 4 succesvol zijn. Q7 moet verder uitgewerkt worden, maar o.a. kun je kijken naar kruisreactie tegen RdRp (SARS-2) in PBMCs van personen die common-cold Corona hebben gehad en testen of deze responsen waar te nemen zijn in SARS-2 geïnfecteerden.

Risks:

1. Ik had eigenlijk allang verwacht dat ze dit experiment in Rotterdam doen, maar ik hoor niets en ze zijn wel aangesloten bij het WHO consortium en presenteren ook data in Apen. Alsnog zouden ze ons kunnen scoopen. Daarom breiden we de proef uit met iets waar wij goed in zijn: De T-cel onderzoeksarm met additie common-cold Corona infecties. Dan hebben we alsnog een meerwaarde en kunnen we publiceren
2. Het model werkt niet. Dat is dan heel jammer en daar houdt het op. We kunnen een negatief resultaat wel publiceren, ook negatieve resultaten zijn heel belangrijk op dit moment.
3. Onderzoek naar kruisreactive epitopen heeft een hoog risico van falen. De input moeite is echter gering. We kunnen met een kleine uitbreiding van de infectie proef deze vraag beantwoorden. Als het resultaat positief is kan het een grote impact hebben, omdat we dan een target voor universele Corona T-cel vaccins hebben.
4. Vele kleine risico's in de uitvoering die langzamerhand allemaal te tackelen lijken (o.a. beschikbaarheid fretten, faciliteit, isolator problemen, swabs, virus stocks, etische toetsing (CCD) aanvraag... etc)

Groetjes,

5.1.2e

5.1.2e

, PhD.

5.1.2e

Department for Immune Mechanisms
 Centre for Immunology of Infectious diseases and Vaccines
 Centre for Infectious Disease Control
 National Institute of Public Health and the Environment (RIVM)
 Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
 PO box 1
 3720 BA Bilthoven, The Netherlands
 Phone: 5.1.2e
 Mobile +31(6) 5.1.2e
 Email: 5.1.2e @rivm.nl