

Ontwikkeling van een Therapie voor Enterovirus InfectieS

Gepubliceerd: 20-01-2017 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Primair doel: Het doel van dit onderzoek is om B-cellen, die antilichamen met een kruis-neutraliserende werking tegen een groot aantal EVs produceren, te isoleren uit humane samples en deze te gebruiken voor ontwikkeling van een EV immunotherapy....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON45608

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

THEIS studie

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

enterovirusinfectie, virusinfectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: enterovirus, immunotherapie, kruis-neutraliserende antistoffen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Van iedere donor zal eenmalig bloed worden afgenomen voor het verzamelen van serum en PBMCs. Het serum zal gebruikt worden om de titers van neutraliserende antilichamen tegen een aantal klinisch relevante EVs te bepalen m.b.v. een cytopathische reductie test. Op basis van de neutraliserende activiteit in de sera zullen PBMC samples geselecteerd worden voor isolatie van B-cellen die kruis-beschermende antilichamen produceren (middels cell sorting).

Secundaire uitkomstmaten

Geen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

HUMANE ENTEROVIRUSSEN VORMEN EEN SERIEUZE BEDREIGING VOOR DE VOLKSGEZONDHEID

Humane enterovirussen (behorend tot de familie van Picornavirussen) zijn wereldwijd belangrijke veroorzakers van ernstige ziekte in neonaten en jonge kinderen. Het meest bekende enterovirus, het poliovirus, is bijna uitgeroeid dankzij de wereldwijde vaccinatie campagne van de Wereldgezondheid Organisatie (WHO). Het gerelateerde Enterovirus 71 (EV71) lijkt het stokje echter over te nemen en veroorzaakt massale uitbraken in Azië met tienduizenden gevallen van neurologische complicaties en duizenden doden. Andere klinisch relevante enterovirussen zijn EV68, dat onlangs een uitbraak met ernstige luchtweginfecties veroorzaakte in de V.S., en coxsackie- en ECHO virussen, die de belangrijkste veroorzakers van virale meningitis zijn. Alleen al in de V.S. veroorzaken EVs jaarlijks 10 to 15 miljoen symptomatische infecties, waarvan ongeveer 75000 infecties resulteren in meningitis. Het vele voorkomen van deze enterovirus infecties leidt tot hoge zorgkosten.

Het globale polio eradication programma van de WHO heeft (onbedoeld) de klinische relevantie van andere EVs overschaduwd. Als gevolg hiervan zijn er geen vaccins of behandelingen tegen de non-polio EVs beschikbaar, waardoor zelfs in ontwikkelde landen kinderen sterven aan EV infecties. In levensbedreigende situaties kunnen immunoglobulinen (IVIg) intraveneus toegediend worden op basis van de aanname dat neutraliserende antilichamen tegen EVs in de IVIg pools aanwezig zijn. Over het algemeen is het echter onbekend of antilichamen tegen een bepaald type EV daadwerkelijk aanwezig zijn en of de concentratie hoog genoeg is om de infectie te kunnen behandelen. Als reactie op de massale uitbraken van EV71 in Azië, werken verschillende onderzoeksgroepen aan de ontwikkeling van vaccins en monoclonale antilichamen tegen EV71. De vele andere klinisch relevante EVs worden hierbij echter buiten beschouwing gelaten. Bovendien bieden vaccins geen oplossing voor neonaten, de meest kwetsbare groep voor EV infecties, aangezien hun immuun systeem nog niet volledig ontwikkeld is.

KRUIS REAGERENDE EPITOPEN ALS TARGETS VOOR DE ONTWIKKELING VAN EEN IMMUNOTHERAPIE

Neutraliserende antilichamen opgewekt door een EV infectie, zijn voornamelijk gericht tegen de immuno-dominante epitopen van het virus. Deze antilichamen werken type specifiek en bieden geen kruis-bescherming tegen andere EV types. Dierproeven en testen met humaan serum hebben echter aangewezen dat antilichamen met een kruis-beschermende werking tegen meerdere EV types aanwezig zijn. Dit impliceert de aanwezigheid van geconserveerde EV epitopen, die een interessante target vormen voor de ontwikkeling van een immunotherapie tegen een breed spectrum van EVs. Met behulp van pepscan analyses zijn een aantal van deze geconserveerde epitopen in kaart gebracht.

De rol van kruis-beschermende antilichamen in het klaren van virus infecties wordt sinds enkele jaren erkend en vormt de basis voor de ontwikkeling van breed werkende immunisatie strategieën tegen het humaan immunodeficientie virus (HIV) en influenza. De in deze onderzoeksvelden behaalde successen hebben ons ertoe gezet om kruis-beschermende antilichamen tegen EVs uit humane samples te isoleren voor de ontwikkeling van een EV immunotherapie. Slechts enkele studies in het EV onderzoeksveld hebben de aanwezigheid van kruis-beschermende antilichamen tegen EVs, met name poliovirus, beschreven. Zover wij weten is onze methode om B-cellen die deze antilichamen produceren direct uit mensen te isoleren nog niet eerder toegepast. Isolatie en karakterisering van deze antilichamen zal daartoe bijdragen aan een verbetering van de kennis over de humorale immuun response tegen EV infecties en aan de ontwikkeling van een EV immunotherapie.

Enterovirus infecties komen veel voor, wat gereflecteerd wordt door het hoge percentage kinderen (>5 jaar) en volwassenen dat antilichamen tegen EVs heeft. In Nederland, bijvoorbeeld, heeft 80% van de volwassenen antilichamen tegen EV71. Karakterisering van het variabele domein van kruisbeschermende antilichamen tegen influenza en HIV, voorheen geïsoleerd uit volwassen

donoren, toonde aan dat deze antilichamen meerdere rondes van affiniteitsmaturing hebben ondergaan. Daartoe verwachten wij dat volwassenen met herhaaldelijke blootstelling aan EVs (middels frequent contact met kleine kinderen) geschikte donoren van kruis-beschermende antilichamen tegen EVs zullen zijn.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Het doel van dit onderzoek is om B-cellen, die antilichamen met een kruis-neutraliserende werking tegen een groot aantal EVs produceren, te isoleren uit humane samples en deze te gebruiken voor ontwikkeling van een EV immunotherapy.

Secundair doel:

Het verbreden van kennis over de humorale immuun response tegen EVs.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek betreft een observationele studie met invasieve metingen. In aanmerking komende vrijwilligers (18-65 jaar oud) zullen worden geïnformeerd over de studie en zullen worden gevraagd om schriftelijk toestemming te geven (informed consent). Werving van vrijwilligers zal plaatsvinden in het Academisch Medisch Centrum (AMC), Amsterdam, middels distributie van een poster, presentatie van het onderzoeksvoorstel tijdens werkbijeenkomsten en persoonlijke communicatie. Na het geven van informed consent zullen de vrijwilligers uitgenodigd worden voor een eenmalige bloedafname (maximaal 21 ml bloed). De bloedsamples zullen gelabeld worden met een code om de identiteit van de bloeddonoren anoniem te houden. Opwerking en opslag van de bloedsamples zal plaatsvinden op de afdeling Medische Microbiologie (AMC) (hoofd: Prof.dr. M.D. de Jong). De samples zullen voor 5 jaar onder de bovengenoemde code bewaard worden.

Inschatting van belasting en risico

In totaal wordt er 21ml bloed afgenomen bij volwassen vrijwilligers middels een eenmalige venapunctie (uitgevoerd door ervaren medisch personeel). Daartoe verwachten wij een verwaarloosbaar klein risico. Deelname kost de proefpersonen enkele minuten tijd en bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeding geven. Isolatie van kruis-beschermende antilichamen vormt een eerste, belangrijke stap richting de ontwikkeling van een immunotherapie voor de behandeling van levensbedreigende EV infecties in neonaten en jonge kinderen. Onze benadering zou daartoe een belangrijke bijdrage leveren aan het verbeteren van de zorg en het wereldwijd verminderen van EV infectie geassocieerde ziekte in kinderen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 5
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 5
Amsterdam 1105 AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Leeftijd tussen 18-65 jaar
Gezond
Schritelijk toestemmingsformulier ondertekend

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

zie boven

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 25

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-01-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL60160.018.16