

Screening van het immuunrepertoire van gezonde vrijwilligers op breed reactieve fusieremmende antilichamen gericht tegen coronavirus S-eiwit, inclusief SARS-CoV-2

Gepubliceerd: 28-10-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het immuunrepertoire van gezonde vrijwilligers screenen op breed reactieve fusieremmende antilichamen gericht tegen coronavirus S-eiwit, inclusief SARS-CoV-2 f en (indien gevonden) om dergelijke antilichamen te isoleren / klonen en verder te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49952

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Bloedafname in gezonde vrijwilligers

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Corona, COVID-19, SARS-CoV-2

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leyden Laboratories B.V.

Overige ondersteuning: Leyden Laboratories

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antilichaam, Bloedafname, COVID-19, SARS-CoV-2

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* B-cel reactie zoals bepaald door enzymgebonden immunosorbent-test (ELISA) en / of enzymgebonden immunosorbende spot test (ELISpot) en / of flowcytometrie methoden.

* Serologie: peptide library scanning

Secundaire uitkomstmaten

* Prevalentie van verkoudheid bepaald aan de hand van een PCR-gebaseerde assay voor een panel van respiratoire pathogenen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Binden en toegang zijn de belangrijkste factoren voor infectie door een virus. Virale hechting wordt bereikt door binding van een eiwit op het oppervlak van het virale deeltje aan een specifieke receptor (dwz eiwit- of glycaanstructuur) op het oppervlak van een gastheercel, terwijl intrede wordt gedefinieerd als het vrijkomen van de virale eiwitten en genetisch materiaal in het cytosol van de gastheercel.

In het geval van omhulde virussen worden aanhechting en intrede gemedieerd via verschillende domeinen van een enkel oppervlakte-eiwit. Typisch bevat een bolvormig "kop" -gebied van dit eiwit het Receptor Binding Domain (RBD), terwijl een membraan-proximaal "stam" -gebied de machinerie bevat die de virale toegang bemiddelt door fusie van de virale en gastheercelmembranen op gang te brengen, de zogenaamde " fusion domein *(1). Omdat het bolvormige kopgebied veel meer wordt blootgesteld dan het stamgebied,

induceren zowel natuurlijke infectie als vaccinatie voornamelijk antilichamen die infectie blokkeren door zich te binden aan het RBD en virale aanhechting te voorkomen. Hoewel dergelijke antilichamen een hoge neutraliserende potentie hebben, zijn ze doorgaans zeer specifiek voor één virusstam (of een klein aantal nauw verwante stammen) als gevolg van het feit dat de RBD vatbaar is voor mutatie en aanzienlijk varieert tussen individuele virusstammen. Daarentegen is het fusiedomein sterk geconserveerd onder virusfamilies. Dit komt doordat het fusiedomein uitgebreide conformationele herrangschikkingen moet ondergaan om fusie van de membranen van het virus en de gastheercel op gang te brengen. Deze moleculaire machine bestaat uit vele bewegende delen die sterke evolutionaire beperkingen opleggen aan veel residuen in het stamgebied (2).

Bij coronavirussen worden aanhechting en intrede gemedieerd door het eiwit "Spike" (S). De S1-subeenheid bevat de variabele RBD, terwijl de S2-subeenheid de geconserveerde fusiemachine (3-5) bevat. Er is voldoende bewijs in de literatuur dat het S2-domein van coronavirussen antigeen is, en er zijn antilichamen beschreven die membraanfusie door Coronavirus S-eiwitten kunnen remmen (6-10).

Om menselijke monoklonale antilichamen te vinden met een brede neutraliserende activiteit, zal het huidige onderzoek zich richten op het ondervragen van het B-celrepertoire van gezonde menselijke donoren op antilichamen gericht tegen de S, S1 en in het bijzonder de S2-domeinen van het coronavirus S-eiwit dat in staat is om te blokkeren het membraanfusieproces met behulp van de modernste technologie zoals flowcytometrie.

Als breed neutraliserende antilichamen worden geïdentificeerd met behulp van de bovengenoemde technieken, zal Leyden Labs fusie-inhibitieproduct (en) op mAb-basis ontwikkelen ter preventie van infectie en luchtwegaandoeningen door leden van de coronavirusfamilie, waaronder SARS-CoV-2.

Doel van het onderzoek

Het immuunrepertoire van gezonde vrijwilligers screenen op breed reactieve fusieremmende antilichamen gericht tegen coronavirus S-eiwit, inclusief SARS-CoV-2 f en (indien gevonden) om dergelijke antilichamen te isoleren / klonen en verder te karakteriseren met het uiteindelijke doel een antilichaam te ontwikkelen voor profylactisch en / of therapeutisch gebruik tegen coronavirusinfecties.

Onderzoeksopzet

Dit is een verkennend onderzoek dat deel uitmaakt van het ontwikkelingstraject van een therapeutisch antilichaam. In totaal zullen er 20 gezonde proefpersonen deelnemen: 10 mannen en 10 vrouwen. Het onderzoek bestaat uit een enkel bezoek, de totale duur van het onderzoek voor elke proefpersoon is niet langer dan een halve dag. Tijdens het bezoek wordt beoordeeld of de proefpersoon in aanmerking komt voor dit onderzoek voordat bloed wordt afgenomen en bloed wordt verzameld

voor de eindpunten van het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Er wordt geen onderzoeksmedicijn toegediend aan de vrijwilligers. De invasieve procedures onder dit protocol zijn beperkt tot het afnemen van bloedmonsters (venapunctie). De last voor de vrijwilliger met betrekking tot de studieprocedures is beperkt. Er worden alleen beproefde methoden voor monsterverzameling toegepast, met een bekend en beperkt risico en geen of licht ongemak voor de vrijwilliger. Bovendien zullen alle procedures worden uitgevoerd door gekwalificeerd medisch personeel.

Voor de deelnemende proefpersonen kan van deze studie geen klinisch voordeel worden verwacht.

Contactpersonen

Publiek

Leyden Laboratories B.V.

Keizersgracht 290a
Amsterdam 1016EW
NL

Wetenschappelijk

Leyden Laboratories B.V.

Keizersgracht 290a
Amsterdam 1016EW
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)

1. De deelnemer moet voor geïnformeerde toestemming van het onderzoek ondertekenen voorafgaand aan een door het onderzoek opgedragen procedure, waaruit blijkt dat hij of zijn het doel, de procedures en mogelijke risico's begrijpt en bereid is deel te nemen aan het onderzoek;
2. Deelnemer is man of vrouw en tussen de 40 en 65 jaar, inclusief, op het moment van inschrijving;
3. Deelnemer is bereid en in staat de studieprocedures af te ronden;
4. Deelnemer heeft op het moment van deelname een huisarts in de eerstelijns gezondheidszorg;
5. De deelnemer is algeheel gezond naar het klinische oordeel van de onderzoeker, bepaald door evaluatie van de medische geschiedenis, heeft geen klinisch significante stoornis, aandoening, infectie of ziekte die de evaluatie, procedures of voltooiing van de studie zou kunnen verstoren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelnemer heeft actuele klinische symptomen van COVID-19 (inclusief, maar niet beperkt tot: hoesten, koorts, kortademigheid, plotseling ontstaan **van anosmie, ageusie of dysgeusie). Note: een deelnemer die een eerder positief diagnostisch testresultaat voor SARS-CoV-2-infectie (serologische testen of virale RNA-detectie door PCR-testen) meldt en die gedurende ten minste drie weken voorafgaand aan bloedafname hersteld is van COVID-19, mag deelnemen aan het onderzoek.
2. Deelnemer heeft recent nauw contact gehad met een SARS-CoV-2-geïnfecteerde persoon of iemand in zijn huishouden die positief is getest op SARS-CoV-2, is naar een land / gebied gereisd dat is aangewezen als een COVID-19-risicogebied volgens het effectieve beleid / richtlijnen van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) of anderszins voldoen aan criteria voor thuisisolatie;
3. De deelnemer heeft immunosuppressieve medicatie of andere immunomodulerende middelen (inclusief geneesmiddelen voor onderzoek) ontvangen in de 3 weken voorafgaand aan het onderzoek of heeft immunoglobulinen of bloedproducten ontvangen in de 3 maanden voorafgaand aan het onderzoek;
4. Deelnemer met een volbloeddonatie of verlies van > 500 ml binnen 21 dagen voor onderzoeksbloedafname;
5. Elke bekende factor, aandoening of ziekte die de therapietrouw, het

studiegedrag of de interpretatie van de resultaten zou kunnen verstoren, beoordeeld door de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 03-11-2020

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-10-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 25763

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL75505.058.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 13-11-2020

Datum resultaten gemeld: 03-05-2021

Datum eerste publicatie onderzoek

29-04-2021