

Cellulaire & Serologische Immuunrespons Monitoring bij SARS-CoV2-besmette personen zonder ziekenhuisopname-indicatie

Gepubliceerd: 07-08-2020 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

Primaire doelstelling: Dissectie van de cellulaire en serologische immuunrespons tegen SARS-CoV2 met speciale aandacht voor SARS-CoV2-specifieke T-cel en B-celreacties en het maken van antilichamen tegen virale eiwitten alsook voor aangeboren...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50071

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SARS-RESPONSE

Aandoening

- Virale infectieziekten
- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

Coronavirus, COVID-19

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Coronavirus, Covid-19, Immuunmonitoring, SARS-CoV2

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Absolute waarden (relatieve waarden) in vergelijking met goed gedefinieerde, leeftijd-specifieke referentiewaarden. Op basis van de eerste resultaten van het BEAT-COVID-1 "zusteronderzoek" en de lopende klinische onderzoeken van het Innovative Medicines Initiative (IMI) PERISCOPE onderzoeksprogramma, verwachten we duidelijke kinetische verschillen in vergelijking met leeftijd-specifieke referentiewaarden. Een vergelijking tussen de resultaten van de BEAT-COVID-1 studie en de nieuw verkregen resultaten van deze studie zal mogelijk inzicht verschaffen in de reden van de vertraagde antigeen-specifieke immuunrespons bij COVID-patiënten.

Secundaire uitkomstmaten

High throughput sequencing op single cell niveau van IG-genen (zowel IGH als IGK-IGL) van geëxpandeerde plasmacellen en antigeen-specifieke B-geheugencellen op opeenvolgende tijdstippen in bloed. Tegelijkertijd zal het B-celcompartiment in specifieke neusschraapsels worden beoordeeld. Het getranscribeerde en tot expressie gebrachte IGH-isotype gebruik zal worden geanalyseerd in combinatie met de volledige sequentie van de V(D)J-exons van zowel IGH als IGK-IGL genen. De verkregen IG-sequenties worden vergeleken met onze nieuwe "population-matched IG" (pmIG) database, die we de afgelopen twee jaar hebben ontwikkeld. Dit is de eerste IG database die alleen uit echte kiembaangenen

bestaat. Deze database is essentieel om te begrijpen hoeveel SHM-geïnduceerde mutaties kunnen zijn opgetreden in de anti-SARS-CoV2 antilichamen en in hoeverre het aantal en hun positie verschillen in en tussen de proefpersonen van deze studie en in vergelijking met de COVID patiënten van de BEAT-COVID-1 studie. Deze vergelijkende onderzoeken zullen hoogstwaarschijnlijk ophelderen hoe "snel en gemakkelijk" antilichamen kunnen worden geïnduceerd bij gezonde proefpersonen in vergelijking met COVID-patiënten, voor wie de ontwikkeling van antilichamen ernstig vertraagd en verstoord lijkt te zijn, wijzende op complexere SHM- en selectiemechanismen.

Parallel hieraan zullen de TR genen van T-lymfocyten in het bloed en in neusschraapsels worden gesequenced om te zien of dezelfde of verschillende antigeen-specifieke T-celreacties kunnen worden gedetecteerd in bloed en neusschraapsels. Dit kan ophelderen welke T-cel immuunrespons het meest gunstig is voor het uitschakelen van het SARS-CoV2 virus.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige SARS-CoV2-pandemie verspreidt zich snel, met aanzienlijke verschillen tussen getroffen individuen. Deze verschillen worden nog niet goed begrepen. Geïnfekteerde personen vertonen een breed scala aan klinische symptomen, variërend van asymptomatisch of een mild ziekteverloop tot een ernstige klinische ziekte die in 2 tot 3% van de gevallen mechanische beademing vereist. Verschillen in virale dosering en blootstellingsomstandigheden kunnen een rol spelen, maar deze factoren verklaren de grotere kwetsbaarheid van ouderen en de zeer lage frequentie van COVID-19 op jonge leeftijd niet. Er is weinig bekend over de onderliggende risicofactoren voor ernstige ziekte dan een hoge leeftijd, hoewel een verband met hart- en vaatziekten, diabetes mellitus en obesitas is beschreven in de literatuur. Het lopende BEAT-COVID-1 onderzoek (ABR nr. NL73740.058.20) richt zich op de details van de immuunrespons en

ontstekingsreacties in gehospitaliseerde patiënten, zowel op COVID-afdelingen als op Intensive Care Units (ICU).

De hier beschreven studie richt zich op het ophelderen van de stapsgewijze cellulaire en serologische immuunrespons in geïnfecteerde personen met een subklinisch of mild ziekteverloop waarvoor geen ziekenhuisopname nodig is. De resultaten van dit onderzoek zullen worden vergeleken met de resultaten van het BEAT-COVID-1 onderzoek. Inzicht in verschillen in immuunrespons tegen SARS-CoV2 zal duidelijk maken waarom het ziekteverloop zo heterogeen kan zijn.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Dissectie van de cellulaire en serologische immuunrespons tegen SARS-CoV2 met speciale aandacht voor SARS-CoV2-specifieke T-cel en B-celreacties en het maken van antilichamen tegen virale eiwitten alsook voor aangeboren inflammatoire mediators.

- Secundair doel 1: Single cell sequencing van immunoglobuline (IG) genen van SARS-CoV2-specifieke plasmacellen en B-geheugencellen met speciale aandacht voor anti-Spike antilichamen en hun vermogen om virale binding aan menselijke ACE2 eiwitten te blokkeren.
- Secundaire doelstelling 2: Kloneren en tot expressie brengen van de geselecteerde IG-genen voor gedetailleerde onderzoeken naar de reactiviteit van antilichamen, met name epitoomapping en affiniteitsonderzoeken.
- Secundaire doelstelling 3: Immuunprofilering van nasale mucosale immuunreacties.
- Secundair doel 4: Single cell T-celreceptor (TR) gensequentiebepaling van SARS-CoV2-specifieke CD4+ en CD8+ T-cellen en karakterisering van dominante T-celepitopen.
- Secundaire doelstelling 5: Sequentiebepaling van het virale Spike-eiwit, een belangrijk doelwit van neutraliserende antilichamen, voor mutantanalyse met betrekking tot antilichaamreacties.
- Secundaire doelstelling 6: Analyse van de activering van het coagulatiesysteem parallel aan de immuunrespons.
- Secundair doel 7: Sequenzen van ACE2 en immuungerelateerde genen van dezelfde individuen om de potentiële aanwezigheid en betekenis van polymorfismen te begrijpen.

Onderzoeksopzet

Om de primaire doelstelling en de secundaire doelstellingen te bereiken wordt een prospectieve, observationele cohortstudie voorgesteld bij gezonde individuen (n=10) die geïnfecteerd zijn geraakt met het SARS-CoV2 virus (= positief getest door SARS-CoV2 PCR-testen van een neusuitstrijkje, keeluitstrijkje en/of sputum). Zij hebben mogelijk lichte of milde klinische symptomen waarvoor geen ziekenhuisopname nodig is. Zie figuur 1 in het studieprotocol voor een uitgebreide beschrijving van de onderzoeksopzet.

Inschatting van belasting en risico

De belasting van het onderzoek is beperkt en is gerelateerd aan maximaal 14 donaties van kleine hoeveelheden bloed, neusuitstrijkjes, nasaal lining fluid (nasosorptiefilter) en (optioneel) 5 keer een neusschraapsel.

Het risico op schade is erg klein. Risico's van veneuze puncties zijn lichte pijn op de plek waar is geprikt, en een hematoom. De hoeveelheid bloed die tijdens de eerste week wordt afgenomen is maximaal 90,5 ml, gedurende de eerste 6 weken maximaal 242 ml en gedurende de volledige follow-up (6 maanden) maximaal 294 ml, gebaseerd op een maximale duur van SARS-CoV2 positiviteit van 2 weken. Verwacht wordt dat de meeste proefpersonen binnen 2 weken na inclusie symptoomvrij en SARS-CoV2 negatief zullen zijn, wat inhoudt dat er in het algemeen over een periode van 6 maanden in totaal minder dan 294 ml zal worden verzameld.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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)

- Positieve PCR-test op SARS-CoV2 (nasale swab, nasofaryngeale swab en/of sputum);
- 18-65 jaar oud;
- In staat PIF document te begrijpen;
- In staat in het Nederlands te communiceren met de onderzoeker;
- Informed consent gegeven;
- Woonachtig in (omgeving) Leiden (ongeveer 10 km van het LUMC), zodat het openbaar vervoer vermeden kan worden bij bezoek aan het LUMC.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- negatieve PCR-test op SARS-CoV2 bij heranalyse of bij de nasale swab die wordt afgenomen bij de intake;
- ooit eerder flauwgevallen voor, tijdens of na een medische procedure met naalden;
- in de afgelopen 3 maanden plasma of andere bloedproducten ontvangen;
- in de afgelopen 3 maanden een vaccinatie ontvangen ;
- een BMI ≥ 30 , gebaseerd op lengte en gewicht;
- een vastgestelde bloedingsziekte ;
- antistollingsmedicatiegebruik;
- medicatiegebruik ter onderdrukking van het immuunsysteem;
- een (auto-)immuunziekte
- op dit moment een infectie, anders dan de coronavirus infectie;
- in de afgelopen 6 maanden deelgenomen aan ander medisch wetenschappelijk onderzoek;
- voor vrouwen: zwanger of borstvoeding gevend.

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 29-09-2020

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-08-2020

Soort: Eerste indiening

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

metc-ldd@lumc.nl

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 26590

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL74062.058.20