

Het inflammatoire effect van SARS-CoV-2 antistoffen op macrofagen van individuen met en zonder obesitas

Gepubliceerd: 31-03-2025 Laatst bijgewerkt: 19-04-2025

Het bestuderen van SARS-CoV-2 antistof gemedieerde inflammatoire responses van macrofagen in personen met obesitas.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON57369

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SAMO

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

coronavirus, COVID-19

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Franciscus Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antistoffen, COVID-19, Macrofagen, Obesitas

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Concentraties van pro-inflammatoire cytokines interleukine (IL)-6, IL-1 β en tumor necrosis factor (TNF), geproduceerd door macrofagen na costimulatie van virus en anti-SARS-CoV-2 antistoffen.

Secundaire uitkomstmaten

- Concentraties van pro-inflammatoire cytokines interleukine (IL)-6, IL-1 β en tumor necrosis factor (TNF) geproduceerd door macrofagen na separate stimulatie van virus stimulus en anti-SARS-CoV-2 antistoffen.
- Macrofaag expressie niveaus van specifieke activatiemarkers en Fc-gamma receptoren
- Intracellulaire lipiden fractie in macrofagen
- mRNA expressie van eiwitten van interesse in macrofagen
- Epigenetische analyses (chromatine beschikbaarheid, histonen modificatie, transcriptie/epigenetische factor binding)
- Proteomics (analyse van aanwezige eiwitten in het plasma)
- SARS-CoV-2 antigeen-specifieke T cel responses
- SARS-CoV-2 antigeen-specifieke antistoffen
- Klinisch chemische en klinisch hematologische data (alleen cohort 1)
- Plasma cytokine concentraties
- Additionele cytokines en chemokines geproduceerd door macrofagen na stimulatie met SARS-CoV-2 antistoffen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemie, veroorzaakt door het severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), heeft wereldwijd miljoenen levens geëist. In 2025 is de SARS-CoV-2 Omicron-variant de dominante circulerende stam, die meestal milde infecties van de bovenste luchtwegen veroorzaakt. Echter, ziekenhuisopnames en sterfgevallen door COVID-19 blijven voorkomen, en de kans op het ontstaan van een nieuw humaan coronavirus in de toekomst is groot. Het begrijpen van de pathofysiologie van ernstige COVID-19 blijft daarom uiterst relevant, aangezien de mechanismen vergelijkbaar kunnen zijn met die van andere respiratoire virale infecties.

Uit verder onderzoek blijkt dat SARS-CoV-2-spike-specifieke antilichamen, samen met alveolaire macrofagen, een cruciale rol spelen in de pathofysiologie van ernstige COVID-19. Alveolaire macrofagen, die zich in de longalveoli bevinden, zijn doorgaans de eerste immuuncellen die longpathogenen detecteren. Deze cellen kunnen echter ook IgG-antilichamen binden via hun Fc-receptor, wat leidt tot cellulaire activatie. Wanneer ze worden gestimuleerd met zowel een virale stimulus als anti-SARS-CoV-2 IgG-antilichamen van patiënten met ernstige COVID-19 (een situatie vergelijkbaar met die in de longen van deze patiënten), veroorzaken alveolaire macrofagen een significante pro-inflammatoire respons. Deze respons sluit aan bij de waargenomen verslechtering na seroconversie bij COVID-19-patiënten.

Obesitas is een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van ernstige COVID-19, maar de onderliggende mechanismen zijn nog onvoldoende begrepen. Uit eerdere studies blijkt dat macrofagen bij obese patiënten een pro-inflammatoir fenotype vertonen als gevolg van gewijzigde vetzuurgehalten, met name een toename van verzadigde vetzuren. In ons in-vitro obesitasmodel, waarin hogere gehalten verzadigde vetzuren zijn opgenomen, hebben we aangetoond dat de door SARS-CoV-2-antilichamen gemedieerde inflammatie van alveolaire macrofagen is toegenomen. Dit zou kunnen verklaren waarom obese patiënten een grotere kans hebben om ernstige COVID-19 te ontwikkelen.

Doel van het onderzoek

Het bestuderen van SARS-CoV-2 antistof gemedieerde inflammatoire responses van macrofagen in personen met obesitas.

Onderzoeksopzet

We verzamelen 40ml bloed van patiënten met obesitas (n=30) en niet-obese gezonde controles (n=30). Het bloed wordt hierna getransporteerd naar de afdeling Center for Infection and Molecular Medicine (CIMM) van het Amsterdam UMC waar verwerking van het bloed plaatsvindt. Uit het bloed worden monocytën geïsoleerd, welke in vitro gedifferentieerd worden naar macrofagen in het Amsterdam UMC. Andere componenten van het bloed, waaronder het plasma en de perifere bloed mononucleaire cellen worden hierna terug getransporteerd naar Franciscus.

De macrofagen worden gestimuleerd met een virale stimulus en anti-SARS-CoV-2 antistoffen. Hierna wordt de productie van pro-inflammatoire cytokine gemeten, als een maat van inflammatie. Daarnaast worden monocytën en macrofagen gefenotypeerd op basis van expressie niveaus van receptoren en metabolisme om het mechanisme achter de pro-inflammatie verder te onderzoeken. Er worden ook additionele analyses uitgevoerd met het bloed (waaronder cytokine concentraties en vetzuur samenstellingen) en andere leukocyten, waaronder de T-cellen.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie heeft tot doel onze kennis van de pathofysiologie van COVID-19 bij obese patiënten aanzienlijk te vergroten, wat bijdraagt aan de bredere wetenschappelijke kennis en mogelijk leidt tot verbeterde behandelingsstrategieën voor COVID-19. Deze bevindingen kunnen uiteindelijk zowel individuele patiënten als de samenleving als geheel ten goede komen. Het primaire risico voor de deelnemers is gerelateerd aan de eenmalige venapunctie, die tijdelijk ongemak of pijn kan veroorzaken en een klein risico op hematoomvorming met zich meebrengt.

Contactpersonen

Publiek

Franciscus Ziekenhuis

Kleiweg 500
Rotterdam 3045PM
NL

Wetenschappelijk

Franciscus Ziekenhuis

Kleiweg 500
Rotterdam 3045PM

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Cohort 1 (obesitas cohort)

- ≥ 18 en ≤ 65 jaar oud
- BMI ≥ 30 kg/m²
- Patiënt van het Franciscus Ziekenhuis

Cohort 2 (controle cohort)

- ≥ 18 en ≤ 65 jaar oud
- BMI < 25 kg/m²
- Zorgmedewerkers van het Franciscus Ziekenhuis

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Cohort 1 en 2 (obesitas cohort en controle cohort)

- Acute infectie of huidige systemische immunologische aandoeningen
- Gebruik van immuunmodulerende medicatie (bijv. corticosteroïden en biologicals)
- Hormonale therapie

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	23-03-2025
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2025
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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

CCMO

ID

NL88800.100.25