

In vitro karakterisering van de immuunrespons van herstelde COVID-19-patiënten en gezonde controles op SARS-CoV-2.

Gepubliceerd: 11-08-2020 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

- Beoordelen van de in vitro geheugen T-celreactie op 20 therapeutische SARS-CoV-2 vaccin kandidaat synthetische lange peptiden (SLP's);- Beoordelen van de in vitro humorale immuunrespons op 20 therapeutische SARS-CoV-2 vaccin kandidaat SLP...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50131

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Bloedafname herstelde Covid-19 patiënten

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Corona, COVID-19, SARS-CoV-2

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ISA Pharmaceuticals B.V.

Overige ondersteuning: ISA Pharmaceuticals B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

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

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Geheugen T-celreactie zoals bepaald door interferon-* enzymgebonden immuunabsorberende vlek (ELISpot) test en / of enzymgebonden immunosorbent-test (ELISA) en intracellulaire cytokinekleuring (ICS) na stimulatie van perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's) met elk van de 20 kandidaat therapeutische SARS-CoV-2 vaccin SLP's

Secundaire uitkomstmaten

* Serum-IgG-antilichamen zoals gemeten door ELISA tegen elk van de 20 kandidaat therapeutische SARS-CoV-2 SLP's

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In december 2019 ontstond in China een nieuw geïdentificeerd coronavirus, genaamd ernstig acuut respiratoir syndroom coronavirus-2 (SARS-CoV-2), dat de coronavirus ziekte-2019 (COVID-19) veroorzaakte. De snelle wereldwijde uitbraak van SARS-CoV-2 bracht de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) ertoe COVID-19 te karakteriseren als een pandemie. Miljoenen mensen zijn getroffen door de ziekte en de wereldwijde incidentie en sterfte nemen nog steeds toe. Op dit moment wordt er enorm veel onderzoek gedaan naar een mogelijk profylactisch COVID-19-vaccin. Dergelijke vaccins kunnen worden ingezet voor wijdverbreide wereldwijde immunisatieprogramma's ter bescherming tegen COVID-19. Voordat een zeer effectief profylactisch vaccin kan worden ontwikkeld, geregistreerd en wijdverbreid beschikbaar kan komen, blijft er een on vervulde medische behoefte aan curatieve behandelingsmiddelen tegen COVID-19. Er is momenteel geen bewezen curatieve behandeling beschikbaar tegen COVID-19. Behandeling met het geregistreerde nucleoside-analoog remdesivir verkort de opnameduur, maar het effect ervan op sterfte en progressie van de ziekte blijft betwist. De huidige onderzoekstherapieën voor COVID-19 zijn voornamelijk gericht op geneesmiddelen

met antivirale activiteit, immunomodulerende geneesmiddelen of herstellende plasma/antilichamen, en profylactische vaccins. Er is veel minder onderzoek gedaan naar de ontwikkeling van een therapeutisch vaccin voor COVID-19. Een dergelijke therapeutisch vaccin kan worden toegediend nadat een SARS-CoV-2-infectie is opgetreden en zou in theorie verdere (ernstige) ziekte kunnen voorkomen door gerichte immunotherapie. Therapeutische vaccins tegen COVID-19 zijn daarom een ****aantrekkelijke behandelingswijze** die verder onderzoek rechtvaardigt.

ISA Pharmaceuticals B.V. ontwikkelt een therapeutisch vaccin tegen SARS-CoV-2, ISA106 genaamd, voor patiënten die onlangs zijn geïnfecteerd met SARS-CoV-2. Dit vaccin is bedoeld als therapeutische modaliteit en als preventief middel voor patiënten met een verhoogd risico op ernstige ziekte als gevolg van COVID-19 en aanverwant overlijden, zoals oudere patiënten en patiënten met bepaalde onderliggende ziekten (bijvoorbeeld diabetes). Patiënten met ernstige klachten lijken te worden gekenmerkt door een verminderde T-cel immuunrespons. Deze deficiënte T-celreactie kan een relevant therapeutisch vaccindoel vormen.

Het ISA106-vaccin is gebaseerd op synthetische lange peptiden (SLP's) om de T-celimmunitet te versterken. SLP's hebben als doel opgenomen en verwerkt te worden door antigeenpresenterende dendritische cellen (DC's) voordat deze gepresenteerd worden, in plaats van direct te binden aan belangrijke histocompatibiliteitscomplex (MHC) klasse I-moleculen op het celoppervlak. Dit moet een sterkere en effectievere immuunrespons mogelijk maken dan met een vaccin op basis van exacte MHC-bindende peptiden. SLP's worden door DC's afgebroken tot antigene eiwitfragmenten, epitopen genaamd. Deze epitopen kunnen zowel CD4 + helper T-cellen als CD8 + T-cellen reacties stimuleren.

Potentiële ISA106-kandidaat epitooptrijke SLP's voor vaccins werden geselecteerd door verschillende bronnen van beschikbare gegevens te integreren. Dit omvatte T-cel epitoopt voorspellingen gegenereerd door voorspellende algoritmen om kandidaat-doelen voor immuunreacties op SARS-CoV-2 te identificeren. Dit werd gecombineerd met de waarneming dat SARS-CoV-2 nauw verwant is aan SARS-CoV die de uitbraak van het ernstig acuut respiratoire syndroom (SARS) veroorzaakte in 2002-2004. Epitopen geconserveerd onder beide coronavirussen worden beschouwd als veelbelovende doelen voor immuunherkenning van SARS-CoV-2 en worden dienovereenkomstig geselecteerd. De groep van potentiële T-celepitopen werd verder verfijnd door gebruik te maken van door ISA Pharmaceuticals B.V. ontwikkelde eigen algoritmen die ook rekening houden met de haalbaarheid van het produceren van epitooptrijke SLP's onder omstandigheden van goede fabricageprocessen (GMP). Bovendien werd rekening gehouden met de werkelijke T-celreacties die werden waargenomen bij COVID-19-patiënten en epitopen die naar verwachting een IgG-antilichaamrespons zouden opwekken. Deze aanpak leverde 20 potentiële ISA106-vaccin kandidaat-epitooptrijke SLP's op, elk met een lengte van 25-35 aminozuren, die samen de verwachte meest immunogene sequenties van de spike (S), membraan (M) en nucleocapside (N) eiwitten van SARS-CoV-2 omvatten.

Voordat ISA106 in klinische fase 1-tests wordt opgenomen, moet de opgewekte immuunrespons op de SLP's in vitro worden gekarakteriseerd om de uiteindelijke selectie van de meeste immunogene SLP's te begeleiden. De huidige studie is bedoeld om bloed te stimuleren van herstelde COVID-19-patiënten en gezonde controles in vitro met de huidige 20 kandidaat-SLP's. Deze studie is essentieel voor de bepaling van de uiteindelijke vaccinsamenstelling van ISA106.

Doel van het onderzoek

- Beoordelen van de in vitro geheugen T-celreactie op 20 therapeutische SARS-CoV-2 vaccin kandidaat synthetische lange peptiden (SLP's);
- Beoordelen van de in vitro humorale immuunrespons op 20 therapeutische SARS-CoV-2 vaccin kandidaat SLP's.

Onderzoeksopzet

Dit is een verkennende studie die deel uitmaakt van het ontwikkelingstraject van een therapeutisch SARS-CoV-2 vaccin. In totaal zullen 14 proefpersonen deelnemen: 10 herstelde COVID-19-patiënten en 4 gezonde controles. De studie bestaat uit een enkel bezoek, de totale duur van de studie 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 experimenteel geneesmiddel aan de vrijwilligers toegediend. De invasieve procedures onder dit protocol zijn beperkt tot het afnemen van bloedmonsters (venapunctie). De last voor de vrijwilliger in verband met de studieprocedures is beperkt. Er worden alleen beproefde methoden voor het verzamelen van monsters toegepast, met een bekend en beperkt risico en geen of licht ongemak voor de vrijwilliger. Bovendien worden alle collecties uitgevoerd door gekwalificeerd medisch personeel.

Van deze studie kan voor de deelnemende proefpersonen geen klinisch voordeel worden verwacht.

Contactpersonen

Publiek

ISA Pharmaceuticals B.V.

J.H. Oortweg 19
Leiden 2333 CH
NL

Wetenschappelijk

ISA Pharmaceuticals B.V.

J.H. Oortweg 19
Leiden 2333 CH
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)

Inclusiecriteria voor zowel herstelde COVID-19-patiënten als gezonde deelnemers

1. De deelnemer moet het formulier voor geïnformeerde toestemming van het onderzoek ondertekenen voorafgaand aan een door het onderzoek opgedragen procedure, waaruit blijkt dat hij of zij 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 18 tot en met 65 jaar, inclusief, op het moment van inschrijving;
3. Deelnemer is bereid en in staat de studieprocedures af te ronden;
4. Deelnemer heeft bij inschrijving een huisarts;
5. Deelnemer neemt geen immunosuppressieve medicatie of andere immunomodulerende middelen (inclusief onderzoeksmiddelen) gedurende ten minste 3 weken voorafgaand aan bloedafname.

Opnamecriteria alleen voor herstelde COVID-19-patiënten

1. Deelnemer heeft een eerder positief diagnostisch testresultaat voor

SARS-CoV-2-infectie (serologische test of virale RNA-detectie door PCR-test);

2. De deelnemer had klinische symptomen van COVID-19 (inclusief, maar niet beperkt tot: hoest, koorts, kortademigheid, plotseling ontstaan **van anosmie, ageusie of dysgeusie). De diagnose COVID-19 moet de meest plausibele oorzaak zijn van de gemelde symptomen, naar mening van de onderzoeksarts;
3. Deelnemer is hersteld van COVID-19 gedurende ten minste drie weken voorafgaand aan bloedafname (resterende symptomen zoals, maar niet beperkt tot, vermoeidheid en verminderde inspanningstolerantie - die de eindpunten van het onderzoek niet in gevaar zouden brengen - zijn toegestaan **naar het oordeel van de onderzoeker) .

Inclusiecriteria alleen voor gezonde deelnemers

1. 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 het onderzoek zou kunnen verstoren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitsluitingscriteria voor zowel herstelde COVID-19-patiënten als gezonde deelnemers

1. Deelnemer met een donatie van volbloed of verlies van >500 ml binnen 21 dagen vóór de bloedafname van het onderzoek;
2. Elke bekende factor, aandoening of ziekte die de conformiteit, studie uitvoer of de interpretatie van de resultaten kan verstoren, naar oordeel van de onderzoeker.

Uitsluitingscriteria alleen voor gezonde deelnemers

1. Deelnemer heeft een eerder positief diagnostisch testresultaat voor SARS-CoV-2-infectie (serologische test of virale RNA-detectie door PCR-test);
2. Deelnemer ontwikkelde klinisch duidelijke symptomen van COVID-19 na nauw contact met een bewezen SARS-CoV-2 positieve patiënt, maar werd niet getest (bijvoorbeeld vanwege beperkte testcapaciteit en regelgeving op dat moment);
3. Deelnemer die momenteel werkt of heeft gewerkt in een beroep met een hoog risico op blootstelling aan SARS-CoV-2 (bijvoorbeeld medewerker gezondheidszorg).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 17-08-2020

Aantal proefpersonen: 14

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-08-2020

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: 20400

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register

CCMO

ID

NL74814.058.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 16-09-2020

Datum resultaten gemeld: 10-12-2020

Datum eerste publicatie onderzoek

28-10-2020

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File