

Een onderzoek naar verstoring van het immuunsysteem en aangrijpingspunten voor behandeling door analyse van signaal transductie paden bij patiënten met Long-COVID

Gepubliceerd: 04-07-2024 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

Onderzoeksdoel: Transcriptoomgegevens van de belangrijkste immuunceltypen (monocyten, CD4+ en CD8+ T-cellen, B-cellen, NK-cellen) van post-COVID-patiënten worden geanalyseerd met behulp van STP-technologie. STP-activiteitsresultaten worden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Immuunstoornissen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56864

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Immuuncel STP voor karakterisatie Long-COVID

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Long-COVID, Post-COVID

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immuuncellen, Long-COVID, Singaaltransductie paden (STP)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Transcriptoomanalyse met behulp van STP-technologie levert een STP-activiteitsscore op voor 15 STP's, voor elk geanalyseerd patientmonster voor elk van de geanalyseerde immuunceltypen (CD4+ T-, CD8+ T-, B-lymfocyten, NK-cellen, monocytyn). De belangrijkste onderzoeksparameters zijn de STP-activiteitsscore van 15 STP-routes van de 5 soorten immuuncellen. Het belangrijkste doel is om STP-activiteit tussen long-COVID en controles te vergelijken.

Secundaire uitkomstmaten

We zullen de abnormale immuunfunctie/STP-activiteitsprofiel bij individuele long-COVID-patiënten biologisch interpreteren, gevolgd door identificatie en beschrijving van potentiële STP-medicijndoelen door DCDC-Tx.

Indien van toepassing zullen we beoordelen of er sprake is van long-COVID-subtypes, op basis van interpretatie van STP-resultaten (met betrekking tot differentiële immuunceldisfunctie en behandeldoelen) in combinatie met klinische en/of andere laboratoriumparameters.

Verschillende biomarkers die betrokken zijn bij long-COVID en gerelateerd aan immuun-ontregeling zullen worden gemeten in serum (inclusief maar niet beperkt

tot) cortisol, cytokines (voornamelijk CCL2, CCL11, galectine-1, galectine-9, IL-6, IL-8, IL -10, CXCL10 en sCD163 (een macrofaagactiveringsmarker).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In het ontstaan van post-COVID wordt een chronisch verstoorde reactie van het afweersysteem als belangrijke oorzaak gezien. Beter begrijpen hiervan is essentieel om behandelingen te ontwikkelen. In dit voorstel wordt met een nieuwe, unieke, technologie het functioneren van afweercellen in kaart gebracht door meting van de activiteit van 15 belangrijke mechanismen in deze cellen (SignaalTransductiePaden, STPs). Hiermee wordt inzicht verkregen in de verstoorde afweerreactie, door DCDC in monocytten al aangetoond in een kleine post-COVID studie. De studie wordt uitgevoerd door een ervaren team van Erasmus MC en DCDC, gesteund door C-support, Post-COVID-NL en de Long COVID Stichting. De studie vormt de noodzakelijke basis voor ontwikkelen van nieuwe behandelingen voor post-COVID door DCDC, gebaseerd op gebruik van goedgekeurde (>20K) medicijnen. STP technologie en publicaties: <https://DCDC-Tx.com>.

Doel van het onderzoek

Onderzoeksdoel: Transcriptoomgegevens van de belangrijkste immuunceltypen (monocytten, CD4+ en CD8+ T-cellen, B-cellen, NK-cellen) van post-COVID-patiënten worden geanalyseerd met behulp van STP-technologie. STP-activiteitsresultaten worden geïnterpreteerd in combinatie met klinische parameters om de afwijkende immuunrespons bij post-COVID-patiënten te definiëren, als basis voor toekomstige medicijnontwikkeling.

Onderzoekopzet

1. Selectie van 25 post-COVID-patiënten en 25 controlepatiënten hersteld van een acute Covid-infectie, gebruik makend van de klinische patiëntendatabase opgezet door Merel Hellemons. Bloedafname op de polikliniek. Klinische annotatie van geselecteerde patiënten.

2. Bloedafname bij geselecteerde groep op polikliniek.

Verwacht monsteraantal: n= 50 (patiënten + controles), 5 immuunceltypen per patiënt, totaal 250 monsters voor analyse.

Bloedafname

Scheiding van immuuncellen in subsets van immuuncellen met behulp van op FACS gebaseerde sortering: CD4+ en CD8+ T-cellen; NK-cellen, B-cellen, monocytten
RNA-extractie en RNAseq-transcriptoommeting met behulp van Illumina NGS

(alternatief Affymetrix-microarrays), monsteropslag.

Daarnaast zullen cortisol, cytokines (IL-6, IL-10, TNF-alpha, Galectin-9, CCL2, CXCL10) en sCD163 (macrofaagactiveringsmarker) in plasma worden gemeten.

3. STP-technologieanalyse van transcriptoomgegevens om kwantitatieve STP-activiteiten per celmonster te bepalen; identificatie van het normale bereik van STP-activiteit bij controle-individuen; identificatie van abnormale STP-activiteit voor elke individuele post-COVID-patiënt en het daaruit voortvloeiende mechanisme van disfunctie van het immuunsysteem; identificatie van potentiële subgroepen.

4. Koppeling van klinische annotatie aan STP-analyseresultaten (immuundisfunctie) per patiënt. Identificatie van mogelijke sybtypes (op basis van klinische gegevens, STP en andere bloedmetingen).

Inschatting van belasting en risico

De vragenlijsten en de bloedafname in het kader van het onderzoek zijn minimaal belastend. De vragenlijsten kunnen thuis worden ingevuld, en tussentijds gepauzeerd worden en over langere tijd verspreid ingevuld worden. De bloedafname kan een beetje pijn doen of een bloeduitstorting geven, de afname wordt uitgevoerd door een ervaren onderzoeker of arts om deze zo vlot mogelijk te laten verlopen. Om het bezoek zo min mogelijk belastend te maken is de priklocatie dicht bij de parkeergarage. Er zijn rolstoelen beschikbaar.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Dr. Molewaterplein 40 40
Rotterdam 3015GD
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Dr. Molewaterplein 40 40
Rotterdam 3015GD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Long-COVID-patiënten

- Leeftijd ≥ 18 jaar, <65 jaar
- Eerdere COVID-19-diagnose, gebaseerd op
 - o Positieve PCR
 - o Positieve Sars-Cov2-serologie
 - o Positieve snelle antigeentest
 - o Typisch klinisch syndroom tijdens de eerste pandemiegolf, toen testen niet mogelijk was
- Long-COVID-19-diagnose gebaseerd op consensusdiagnose van de Wereldgezondheidsorganisatie
(*Post-COVID-19-aandoening komt voor bij personen met een voorgeschiedenis van waarschijnlijke of bevestigde SARS CoV-2-infectie, gewoonlijk 3 maanden na het begin van de COVID-19 met symptomen en die minstens 2 maanden aanhoudt en niet kan worden verklaard door een alternatief diagnose. Symptomen kunnen nieuw optreden na een aanvankelijk herstel van een acute COVID-19-episode of aanhouden na de initiële ziekte. Symptomen kunnen ook fluctueren of in de loop van de tijd terugvallen)".
 - o Zie https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
- Algeheel functioneren $<70\%$ vergeleken met functioneren vóór het begin van de long-COVID/COVID19-infectie
- Aanwezigheid van post-exertionele malaise
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming
- Long COVID-symptomen aanwezig > 6 maanden

Gezonde controles

- Leeftijd ≥ 18 jaar, <65 jaar

- Eerdere COVID-19-diagnose, gebaseerd op
 - o Positieve PCR
 - o Positieve Sars-Cov2-serologie
 - o Positieve snelle antigeentest
 - o Typisch klinisch syndroom tijdens de eerste pandemiegolf, toen testen niet mogelijk was
 - Geen klinische diagnose van long COVID, goed herstel.
- Algeheel functioneren >95% vergeleken met functioneren vóór COVID-19-infectie
- Zelfgerapporteerd algemeen goed welzijn
 - Schriftelijke geïnformeerde toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Long-COVID-patiënten

- Kan of wil geen schriftelijke geïnformeerde toestemming geven
- Kan geen schriftelijke vragenlijsten in het Nederlands invullen
- Kan geen bloed afnemen voor studiedoeleinden
- Diagnose van dementie
- Alternatieve diagnose die hun klinische symptomen kan verklaren
- Herinfectie of boostervaccinatie met COVID-19 in de afgelopen 3 maanden
- Lijdt aan een reeds bestaande immuungerelateerde ziekte of gebruik heeft gemaakt van ontstekingsremmende therapie van welke aard dan ook (inclusief NSAID's en steroïden) gedurende de afgelopen 3 maanden

Gezonde controles

- Kan of wil geen schriftelijke geïnformeerde toestemming geven
- Kan geen schriftelijke vragenlijsten in het Nederlands invullen
- Kan geen bloed afnemen voor studiedoeleinden
- Diagnose van dementie
- Genetisch gerelateerde personen (b.v. broer/zus/ouder)
- Als u lijdt aan een immuungerelateerde ziekte of als u een ontstekingsremmende therapie van welke aard dan ook gebruikt (inclusief NSAID's en steroïden), ook gedurende de laatste 3 maanden
- Herinfectie met SARS-CoV-2 of boostervaccinatie in de afgelopen 3 maanden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	19-08-2024
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2024
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL86227.078.24