

Algemene gegevens / General Information

Programma / Programme : **COVID-19 Programma**
 Subsidiëronde / Subsidy round : **Bottom-up ronde COVID-19 aandachtsgebied 1**
 Projecttitel / Project title : **SARS-CoV-2 Profylaxis Studie: Exploratieve studie naar het profylactisch effect van wortel RG-I op de aangeboren immuun respons tegen SARS-CoV-2 infectie**
 Projecttaal / Project language : **Nederlands / Dutch**
 Geplande startdatum / Planned start date : **20-07-2020**
 Geplande duur / Planned duration : **6 maanden / months**
 Datum indienen / Date of application : **14-05-2020**
 Projecttype / Project type : **Toegepast onderzoek**
 Vervolg eerder ZonMw-project / Continuation previously funded project ZonMw : **Nee / No**

Projectleden / Project members

(10)(2e)

Functie / Position: principal investigator | *Opleiding / Education:**Studierichting / Subject:*

T: 02 (10)(2e) F: | E: (10)(2e)@amc.uva.nl

Amsterdam UMC, locatie AMC
 Experimentele Immunologie
 Postbus 22660
 1100 DD AMSTERDAM ZUIDOOST

(10)(2e)

Functie / Position: principal investigator | *Opleiding / Education:**Studierichting / Subject:*

T: 02 (10)(2e) F: | E: (10)(2e)@amsterdamumc.nl

Amsterdam UMC - locatie AMC
 Longgeneeskunde
 Postbus 22660
 1100 DD AMSTERDAM ZUIDOOST

Prof. dr. H. Romijn (Bestuurlijk verantwoordelijke)*Functie / Position:* Voorzitter RvB | *Opleiding / Education:**Studierichting / Subject:*

T: 02 (10)(2e) F: | E: (10)(2e)@amsterdamumc.nl

Amsterdam UMC - locatie AMC
 Raad van Bestuur
 Postbus 22660
 1100 DD AMSTERDAM ZUIDOOST

Prof. dr. M. Schim van der Loeff (Projectadviseur)*Functie / Position:* GGD Amsterdam contactpersoon | *Opleiding / Education:**Studierichting / Subject:*

T: 02 (10)(2e) | F: | E: (10)(2e)@ggd.amsterdam.nl

Amsterdam UMC - locatie AMC
 Interne Geneeskunde
 Infectieziekten
 Meibergdreef 9
 1105 AZ AMSTERDAM ZUIDOOST

Aanvraagformulier GGG digitaal / Applicationform GGG digital

Dossier nummer / Dossier number: (10)(2g)

Projectgegevens / Project information**Aandachtsgebieden / Focus**

1.1 Thema's aandachtsgebied 1

- Behandeling

Samenvatting / Summary

The innate anti-viral response is critical for the course of a respiratory viral infection and therefore likely also for SARS-Cov2 infection. In a double blind, randomized controlled trial with 143 healthy individuals, the dose-dependent and prophylactic effect of a food supplement on the course of an experimental challenge with rhinovirus 16 showed an unprecedented faster and improved innate anti-viral response. This was reflected by reduced symptoms, shorter duration of symptoms and a faster innate immune response with earlier influx of immune and effector cells, immune mediators and an earlier interferon-induced response with unique induction of specific genes. Both SARS-Cov2 and rhinovirus are single strand positive RNA viruses and thus the innate response to these viruses likely shows parallels. We propose to test whether this food supplement also results in an earlier and better innate anti-viral response to SARS-Cov2, which would lead to fewer cases with moderate to severe course of the infection. This placebo-controlled study will be performed in individuals with a higher risk of exposure to SARS-Cov2 and their household members, in total 600 individuals, who will be followed up for maximally 4 months. Biological samples will be collected on a regular basis when one member of the household is infected to capture the onset of infections in the other household members. We will analyze the induction of the anti-viral response as a function of the food supplement. When successful, the food supplement can be made available in large quantities within a short time span for a larger study with clinical parameters and for public use. The supplement is relatively cheap and its effect is unlikely to be affected by mutations of the virus.

Trefwoorden / Keywords

innate Immune response; food supplement; interferon

Samenwerking / Collaboration**Samenwerking tussen onderzoek en praktijk / Cooperation between research and practice:**

Ja / Yes

Organisaties

GGD Amsterdam
Postbus 2200
1000 CE AMSTERDAM

Inhoud / Content**Disciplines / Disciplines**

- Immunologie, serologie / Immunology, serology
- Longziekten / Pulmonology
- Infecties, parasitologie, virologie / Infections, parasitology, virology
- Biochemie / Biochemistry
- Preventieve gezondheidszorg, GVO / Preventive health care, health education and promotion

Aanvraagformulier GGG digitaal / Applicationform GGG digital

Dossier nummer / Dossier number: (10)(2g)

Financiële gegevens / Financial data

ZonMw budget

Kostenpost	Jaar / Year								Totaal / Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Personeel	(10)(1c)								
Materieel									
Implementatie									
Apparatuur									
Overig									
Totaal / Total									

Co-financiering / Cofinancing

Naam co-financier / Name of cofinancier	Bedrag / Amount	Status

Bijzondere gegevens / Additional information

Vergunningen / Permits

	Verklaring nodig / Statement required?		Status verklaring / Statement status		
	Ja / Yes	Nee / No	Verkregen / Acquired	Aangevraagd / Applied	Nog niet aangevraagd / Not applied yet
METC	X			X	
DEC		X			
WBO		X			

Onderschrijvingen / Assents

	Ja / Yes	Nee / No	N.v.t. / N.A.
Code biosecurity / Code Biosecurity		X	
Code openheid dierproeven / Code Transparency of Animal Testing		X	

Andere vergunningen / Other permits

nvt

AANVRAAGFORMULIER PROJECTIDEE – BOTTOM-UP RONDE

COVID 19 programma

Deadline voor indiening: 14 mei 2020 (14:00 u)

**LEES ALSTUBLIEFT ALLE INSTRUCTIES IN BIJLAGE "TOELICHTING
INDIENING PROJECTIDEE" VAN DE OPROEPTEKST ZORGVULDIG!**

Wanneer u het formulier heeft ingevuld:

1. Zet het formulier om naar een PDF file en controleer de details
2. Upload het complete formulier als een bijlage bij uw indiening in Projectnet
(Let op: dit zijn twee verschillende links, gebruik maar 1 van de 2!)
ProjectNet: [Aandachtsgebied 1 \(voorspellende diagnostiek en behandeling\)](#)
ProjectNet: [Aandachtsgebied 2 \(zorg en preventie\)](#)

BASISGEGEVENS (voorpagina)

NAAM VAN DE HOOFDAANVRAGER:

(10)(2e)

ORGANISATIE:

Amsterdam UMC, locatie AMC

PROJECTTITEL:

SARS-CoV-2 Profylaxis Studie: Exploratieve studie naar het profylactisch effect van wortel RG-I op de aangeboren immuun respons tegen SARS-CoV-2 infectie

DATASTEWARD:

Wie is de datasteward die de open science en FAIR data planning in uw project ondersteunt? Zie de webinars op de [ZonMw website](#) om de datastewards te informeren en ondersteunen.

Ik betrek een datasteward bij mijn project:

Naam: Klik of tik om tekst in te voeren.

Instituut: Klik of tik om tekst in te voeren.

E-mail: Klik of tik om tekst in te voeren.

Was aanwezig bij de webinar: Ja Nee

Ik heb nog geen datasteward.

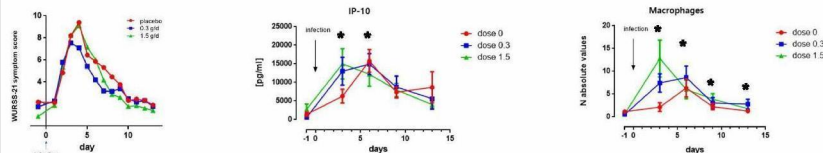
Front page

ONDERZOEKSVORSTEL
max 3 pagina's A4
(inclusief literatuurreferenties)

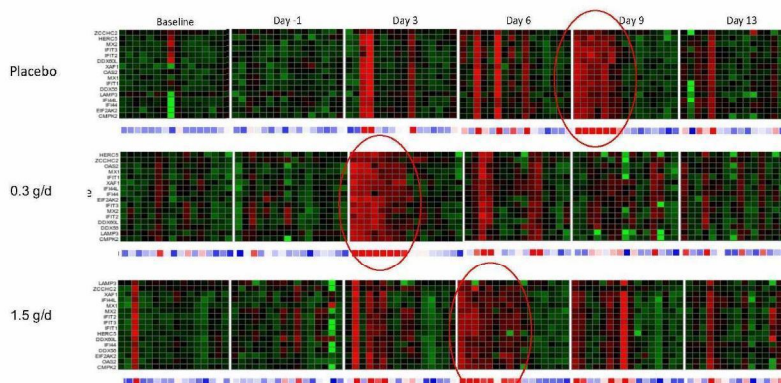
(voorpagina met basisgegevens niet meegerekend -
font type Arial 10 pts)

1. PROBLEEMSTELLING EN DOELSTELLING(EN):

Achtergrond: Net als bij andere infecties waaraan wij voor het eerst worden blootgesteld wordt onze afweer tegen SARS-CoV-2 in belangrijke mate gestuurd door het aangeboren immuunsysteem. Met onze experimentele infectie studies met een verkoudheidsvirus (rhinovirus16; RV16) in gezonde vrijwilligers en astma en COPD patiënten hebben wij het beloop van de aangeboren immuunrespons tegen dit virus voor een belangrijk deel in kaart gebracht. Er zijn markante verschillen tussen individuen en tussen patiënten en gezonden, maar de initiële anti-virale respons (voordat symptomen zich manifesteren) is bepalend voor het klinisch en virale beloop (o.a. 1, 2). Omdat SARS-CoV-2 net als rhinovirus enkelstrengs positieve RNA virussen zijn, verwachten wij dat de aangeboren afweer tegen beide virussen parallellen zal vertonen. De afgelopen twee jaren hebben wij een studie uitgevoerd naar de profylactische werking van een voedingssupplement op het beloop van een infectie met het verkoudheidsvirus. Dit voedingssupplement is een polysaccharide extract van wortelen (*Daucus carota*) verrijkt in rhamnogalacturonan-I (cRG-I). RG-I is de actieve component vergelijkbaar aan dat in traditioneel medicinale ginseng extracten welke in een aantal gepubliceerde interventie studies een gunstiger beloop van virale luchtweginfecties gaven. In een placebo-gecontroleerde studie (volgens GCP) met twee doses van het voedingssupplement zijn in totaal 143 gezonde individuen geïnfecteerd met RV16. Wij vonden dat het supplement zeer significant de ernst van symptomen met 20% reduceert, 25% snellere reductie van symptomen geeft en de duur van de symptomen met een derde bekort (linker paneel fig.1). Parallel hieraan was er een snellere lokale aangeboren immuunrespons met een vroege toename van macrofagen (midden paneel fig. 1) en neutrofiel granulocyten alsook de mediators CXCL-8 en CXCL-10 (rechter paneel fig. 1) in de neusholte, de primaire plaats van infectie. Bovenal bleek dat ook de anti-virale interferon respons in neusepitheel was vervroegd van dag 9 (in placebo) naar dag 3 (fig. 2), waarbij een aantal specifieke interferon-geïnduceerde genen tot expressie kwamen zoals het PKR dat de productie van nieuwe infectieuze virale partikels kan



Figuur 1: Links; 20% minder ($p < 0.001$) en 25% snellere reductie ($p < 0.001$) en een derde kortere duur van symptomen met dosis 0.3. Midden en rechts; snellere toename macrofagen en CXCL-10 in neusholte na expositie aan RV16 in armen met supplement. * $p < 0.05$



Figuur 2: Interferon-geïnduceerde genen in neusepitheel na expositie aan RV16 (dag 0) voor de drie armen. Hoogste gemiddelde expressie is omcirkeld. cRG-I geeft significante versnelling van de IFN response ($p < 0.05$ op basis van z-scores).

remmen. Dat werd ook weerspiegeld in een snellere afname van de virale load in de groep die het supplement heeft genomen (manuscript is in bewerking).

Opmerkelijk was dat het grootste effect op de interferon respons (en symptomen) werd gezien in de arm met de lage dosis van het supplement. De meest plausibele verklaring hiervoor is dat de interferon respons sterk gereguleerd wordt en dat een te hoge respons resulteert in een negatieve feedback loop (3). Hoewel er nog veel vragen resteren, blijkt dit supplement dus niet de rhinovirus-specifieke respons te potentiëren, maar de aangeboren anti-virale respons te versnellen.

Hypothese: Wij verwachten dat het supplement het beloop van een SARS-CoV-2 infectie milder kan laten verlopen en daarmee ook dat het aantal gevallen met een ernstiger beloop minder groot zal zijn.

Doelstelling: Met de voorliggende studie willen wij nagaan of 1). een dagelijkse inname van 0.3 g cRG-I de anti-virale respons tegen SARS-CoV-2 kan versnellen en verbeteren zoals wij hebben gezien in onze rhinovirus challenge studie en 2). de aangeboren anti-virale respons tegen SARS-CoV-2 vergelijkbaar is met die tegen RV16.

2. PLAN VAN AANPAK:

Overwegingen: Omdat een profylactische studie gericht op klinische eindpunten grote cohorten vraagt gaan wij in eerste instantie in een kleinere cohortstudie de lokale interferon respons na SARS-Cov2 infectie in kaart brengen. Omdat het belangrijk is zo snel mogelijk na infectie monsters af te nemen gaan wij gezondheidsmedewerkers en hun gezinsleden vervolgen. De gezondheidsmedewerkers hebben een verhoogd infectierisico en de verwachting is dat gezinsleden met enige vertraging ook geïnfecteerd raken. Door na de eerste infectie bij alle gezinsleden met regelmaat wat neusepitheel te verzamelen kunnen wij het vroege beloop in kaart brengen. Overigens worden wel klinische symptomen verzameld zodat bij een positieve respons de studie kan worden uitgebreid naar een grotere studie om het klinische beloop in kaart te brengen.

Aanpak: In een dubbelblind, gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee armen, cRG-I (0.3 g/d) en placebo, vervolgen wij gedurende tenminste drie maanden (eventueel met een extra 4 weken uitloop) gezonde volwassenen (16-65 jaar) met een verhoogd risico op expositie aan SARS-Cov2 door (indirect) contact met Covid-19 patiënten. In samenwerking met de GGD Amsterdam gaan wij hiervoor gezondheidsmedewerkers en hun gezinsleden benaderen. Na infectie van een van de gezinsleden worden alle deelnemende gezinsleden gedurende 28 dagen vervolgd waarbij elke drie dagen neusepitheel wordt verzameld en een bloed monster, en dagelijks wordt een symptoom score afgenomen. Op geleide van onze eerdere studie hebben wij met een power van 80% 15-20 initiële infecties per arm nodig, resulterend in te analyseren materiaal van 26-37 deelnemers. Met een voorzichtige inschatting van de infectiegraad van 2-3% per maand (in een AmsterdamUMC studie met 600 deelnemers was dat 6,5% in 1 maand; Dr. Marije Bomers, pers.commun.) zijn 300 gezinnen per arm nodig. Voor de studie van Dr. Bomers waren binnen 2 weken 600 deelnemers geïncludeerd. Vanwege de profylactische werking excluderen wij deelnemers die binnen 10 dagen na inclusie geïnfecteerd raken.

Het neusepitheel wordt verzameld met een 'brush' die direct na afname in RNA later wordt gebracht. RNA wordt gezuiverd, gesequenced (Service XS) en geanalyseerd zoals eerder beschreven (1,2). Om initiële kosten te beperken worden materialen gefaseerd geanalyseerd.

3. HAALBAARHEID VAN HET PROJECT:

TIJDSCHEMA

Wij verwachten dat wij twee weken na honorering met de studie kunnen starten en dat de studieduur circa zes maanden is, inclusief de transcriptoom analyses. Voor de inclusie reserveren wij drie weken en het maximaal 4 maanden voor het bemonsteren in huishoudens waarin iemand geïnfecteerd raakt. Tussentijds wordt RNA opgewerkt en beoordeeld zodat wij 5 tot 6 weken hebben om het transcriptoom te laten bepalen en te analyseren. Een eventuele verdere afname in infectiegraad onder de gezondheidsmedewerkers kan gecompenseerd worden door de studie mogelijk wat langer te laten lopen.

MOTIVATIE HAALBAARHEID

Het uitvoerende studieteam heeft de eerdere studie met het supplement gedaan en heeft ruime ervaring met dergelijke translationele studies, moleculaire biologische analyses en know how over het beloop van respiratoire virale infecties. Het studieprotocol is door hen inmiddels voorgelegd aan de METC, die voor Covid-19 gerelateerd onderzoek een fast-track procedure heeft. Het valt te verwachten dat toestemming is verkregen voordat de uitslag van deze ronde bekend is, zodat wij bij toekenning direct kunnen starten. Nutrileads is een innovatief bedrijf dat voedingsingrediënten met klinisch aantoonbare gezondheidseffecten ontwikkelt voor specifieke consumenten en patiëntengroepen. DSM is één van de investeerders en het

managementteam heeft meer dan 100 jaar ervaring in de voedingsindustrie bij o.a. Unilever, Danone en Nestlé. Nutrileads heeft cRG-I ontwikkeld, heeft het productieproces succesvol opgeschaald en is uniek gepositioneerd om een snelle uitrol van cRG-I als profylactisch voedingssupplement mogelijk te maken via wereldwijd opererende productie en commercialisatie partners. Nutrileads, heeft inmiddels voldoende voorraad aan capsules met supplement om deze studie te kunnen uitvoeren.

De GGD Amsterdam (Prof. Maarten Schim van der Loeff) en Dr. Bomers (AmsterdamUMC, locatie VUMC) hebben beiden toegezegd om hun infrastructuur beschikbaar te stellen voor de rekrutering. Verder kunnen wij de bestaande laagdrempelige RCR screening van gezondheidsmedewerkers door de GGD gebruiken om initiële infecties te identificeren. Bereidheid binnen onze doelgroep om deel te nemen in studies erg groot en we verwachten geen problemen met rekrutering.

In het verleden is Service XS de afspraken rond RNA sequentieanalyses goed nagekomen, dus verwachten wij geen problemen die de tijdslijn nadelig zullen beïnvloeden. Verder kunnen wij in belangrijke mate terugvallen op de online dataverwerkingsstructuur die is opgezet voor de rhinovirus challenge studie met NIZO (CRO, Ede) voor het bijhouden van de symptoomscore lijsten en het plannen van huisvisites. Ondanks de te verwachten lagere infectiegraad wordt ervan uit gegaan dat SARS-Cov2 infecties de komende jaren zich blijven manifesteren.

Teneinde de maximale subsidie niet te overstijgen is besloten om in eerste instantie alleen monsters van kritieke tijdstippen (rondom ontwikkelen symptomen) te analyseren. Als de resultaten daartoe aanleiding geven zullen wij subsidie proberen te verwerven om de resterende monsters te analyseren om zo een meer gedetailleerd overzicht op het beloop van de anti-virale respons te krijgen.

4. RELEVANTIE VOOR DE PRAKTIJK:

De studieaanvraag valt onder aandachtsgebied 1 en het thema behandeling met als doel om SARS-Cov2 infecties milder te laten verlopen en daarmee Covid-19 gerelateerde klachten te laten afnemen. Dit kan de druk op de ziekenhuizen en intensive care units verminderen. Tevens zal de studie inzicht verschaffen in de lokale immuunrespons op SARS-Cov2 infectie en mogelijke verschillen in de respons kunnen koppelen aan verschillen in klinisch beloop. Dit kan resulteren in de identificatie van mogelijk andere interventies. Indien de studie succesvol verloopt dan zal geprobeerd worden om additionele financiering te krijgen om vast te kunnen stellen of een versnelde anti-virale respons tegen SARS-Cov2 ook een klinisch milder beloop geeft. De studie zal aangemeld worden bij REMAP-CAP.

Het grote voordeel van dit supplement ten opzichte van Ginseng is dat cRG-I veilig is voor toepassing als voedingsingrediënt (4) en dat de grondstof wortelpulp in ruime mate beschikbaar is en dat grote hoeveelheden cRG-I in een relatief korte tijd beschikbaar kunnen worden gemaakt. Doordat het effect van cRG-I niet virus-specifiek is maar een versnelling lijkt te geven van de initiële anti-virale response is het met name geschikt voor profylactische toepassing als oraal supplement (poeder of capsule). Deze aanpak is complementair aan vaccinatie en heeft als bijkomend voordeel dat deze aanpak zo goed als niet gevoelig is voor eventuele mutaties in het virus.

5. DEELNAME VAN DE STAKEHOLDER(S) (e.g. patiënten, zorgprofessionals, etc.):

De patiëntenadviesraad van de afdeling Longziekten van het AMC heeft de resultaten van de rhinovirus studie nauwgezet gevolgd en aangegeven dat verdere uitbouw naar onder andere astma patiënten zinvol is. Het specifiek implementeren voor SARS-Cov2 is uitvoerig doorgesproken met klinici van de afdeling Longziekten, met Profs. M. Schim van der Loeff en M. Prins (AmsterdamUMC/GGD Amsterdam) en met Dr. (10)(2e). Er was uiteraard een gezonde dosis scepsis over het effect van een voedingssupplement, maar de resultaten van de rhinovirus studie zijn eenduidig en coherent. Daarbij is de rhinovirus challenge studie groot genoeg geweest om een werkelijk effect te detecteren.

De deelnemers aan de studie zullen de gelegenheid krijgen om tijdens de studie feedback te geven. Aan het eind van de studie zal deelnemers in detail gevraagd worden naar hun ervaringen tijdens de studie, het gebruik van de interventie, en eventuele geven van suggesties.

6. LITERATUURREFERENTIES (optioneel):

1. Ravi et al, 2019, J. Allergy Clin. Immunol. 2019 Jan;143(1):442-447
2. Ravi et al, 2019, Clin. Exp. Allergy. 2019 Dec;49(12):1587-1597
3. Kaempfer. Cell Res. 2006 Feb;16(2):148-53
4. Jonker et al., 2020, Food Chem. Toxicol. 2020 May;139:111243. doi: 10.1016/j.fct.2020.111243