

# Resistentie tegen chemotherapie geïnduceerd door plasma van gezonde vrijwilligers na visolie inname

Gepubliceerd: 15-03-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Doel van het onderzoek is om te bepalen of orale inname van commercieel verkrijgbare visolie of vis een stijging van de plasma concentraties van KHT en 16:4(n-3) kan veroorzaken, en of het plasma van vrijwilligers na visolie inname resistentie tegen...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON38363

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Visolie Vrijwilligers Studie

### Aandoening

- Overige aandoening

### Synoniemen aandoening

Chemoresistentie; ongevoeligheid voor chemotherapie

### Aandoening

het gaat hier om gezonde vrijwilligers zonder aandoening.

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Utrecht

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Chemotherapie, Gezonde vrijwilligers, Resistentie, Visolie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat:

Het bepalen van de spiegels 16:4(n-3) in plasma van vrijwilligers na inname van visolie of vis.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaat:

Het induceren van resistentie in in vitro tumorcel kweken en in vivo muismodellen door plasma van gezonde vrijwilligers na inname van visolie of vis.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Een recente, preklinische studie van ons lab laat zien dat mesenchymale stamcellen kunnen bijdragen aan resistentie tegen chemotherapie. Mesenchymale stamcellen doen dit door het uitscheiden van twee nog grotendeels onbekende vetzuren, 16:4(n-3) en KHT.

Deze twee vetzuren kunnen aangetoond worden in het plasma van patiënten en vrijwilligers. In kankerpatiënten wordt een duidelijke toename gezien in de spiegels van deze vetzuren na behandeling met chemotherapie. Een premature analyse laat zien dat de hoogte van de spiegels correleert met respons op chemotherapie. Bovendien zien we dat wanneer patiënt plasma met verhoogde hoeveelheden van deze vetzuren toegevoegd wordt aan tumorcel kweken, deze

tumorcellen niet langer gevoelig zijn voor chemotherapie. Een zelfde resistentie tegen chemotherapie wordt gezien wanneer we het plasma met verhoogde vetzuurspiegels toedienen aan muizen met tumoren.

Recentelijk hebben we aangetoond dat de twee vetzuren in hoge concentraties aanwezig zijn in commercieel verkrijgbare visolie producten. In onze muismodel kan de toevoeging van visolie aan chemotherapie ervoor zorgen dat de tumor niet meer reageert op de chemotherapie. Deze bevinding heeft veel aandacht gekregen in nationale en internationale media, gezien het veelvuldig gebruik van visolie door kankerpatienten. Aan visolie worden vele positieve effecten toegedicht. Gebaseerd op onze preklinische resultaten, verwachten we echter een mogelijk nadelig effect van visolie bij kankerpatienten. Onze hypothese is dat visolie ook in mensen resistentie tegen chemotherapie zou kunnen veroorzaken. Een volgende stap is het testen van deze hypothese in gezonde vrijwilligers.

Zeer recent hebben we tevens gevonden dat bepaalde vissoorten hoge concentraties 'slechte vetzuren' bevatten, zoals makreel en haring. In deze studie willen we daarom tevens het effect van visconsumptie op de plasmaspiegels van deze vetzuren bekijken.

Deze studie richt zich erop te verduidelijken of visolie of vis inname de waarden van vetzuren 16:4(n-3) en KHT in het plasma van gezonde vrijwilligers kan verhogen, en of het plasma van deze vrijwilligers resistentie tegen chemotherapie kan veroorzaken in tumor cel kweken in vitro, en in muismodellen in vivo.

## **Doel van het onderzoek**

Doel van het onderzoek is om te bepalen of orale inname van commercieel verkrijgbare visolie of vis een stijging van de plasma concentraties van KHT en 16:4(n-3) kan veroorzaken, en of het plasma van vrijwilligers na visolie inname resistentie tegen chemotherapie kan veroorzaken in in vitro tumor cel kweken en in vivo muismodellen.

## **Onderzoeksopzet**

Gezonde vrijwilligers die bereid zijn deel te nemen aan de studie en die informed consent gegeven hebben, zullen in eerste instantie 5 maal de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid visolie oraal toegediend krijgen. Vervolgens zal een infuus geplaatst worden waaruit op 7 momenten bloed afgenomen zal worden. Aan het eind van de dag wordt het infuus verwijderd, en de volgende dag komt de vrijwilliger nog eenmaal terug in het ziekenhuis voor een venapunctie. In totaal zal een volume van 47.5 ml bloed afgenomen worden.

Analyse van 16:4(n-3) concentraties zal gebeuren door massa spectrometrie, en plasma zal toegevoegd worden aan in vitro tumorcel kweken en in vivo

muismodellen, samen met chemotherapie, om de mate van resistentie te bepalen door het tellen van het aantal cellen na 24 uur behandeling.

## Tijd Buis Volume Analyse

Inname vis olie

t=0 2 CPT 16 ml 16:4(n-3) spiegels, KHT spiegels, resistentie in in vitro tumor cel kweken en in vivo muistumoren

t=0.5 uur 1 citraat 4.5 ml 16:4(n-3) spiegels, KHT spiegels, resistentie in in vitro tumor cel kweken en in vivo muistumoren

t=1 uur 1 citraat 4.5 ml 16:4(n-3) spiegels, KHT spiegels, resistentie in in vitro tumor cel kweken en in vivo muistumoren

t=2 uur 1 citraat 4.5 ml 16:4(n-3) spiegels, KHT spiegels, resistentie in in vitro tumor cel kweken en in vivo muistumoren

t=4 uur 1 citraat 4.5 ml 16:4(n-3) spiegels, KHT spiegels, resistentie in in vitro tumor cel kweken en in vivo muistumoren

t=6 uur 1 citraat 4.5 ml 16:4(n-3) spiegels, KHT spiegels, resistentie in in vitro tumor cel kweken en in vivo muistumoren

t=8 uur 1 citraat 4.5 ml 16:4(n-3) spiegels, KHT spiegels, resistentie in in vitro tumor cel kweken en in vivo muistumoren

=24 uur 1 citraat 4.5 ml 16:4(n-3) spiegels, KHT spiegels, resistentie in in vitro tumor cel kweken en in vivo muistumoren

Totaal

8 9 47.5 ml

Indien een interne interim analyse een stijging van vetzuurspiegels of resistentie in vitro dan wel in vivo laat zien, zal de studie vervolgd worden met 2x en 1x de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid. Dit zal in dezelfde vrijwilligers gebeuren met steeds een tussenpauze van tenminste 2 weken. Tevens zal in nieuwe vrijwilligers getest worden of vis inname leidt tot een stijging van de plasmaspiegels.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie is visolie inname op tijdstip T0. Vrijwilligers zullen gerandomiseerd worden tussen de drie groepen met elk een ander merk visolie, of verschillende soorten vis.

## Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de vrijwilligers is dat de bloedafnames in het ziekenhuis worden gedaan. Op de eerste dag betekent dat een belasting van ongeveer 8,5 uur, waarin eenmalig visolie of vis ingenomen wordt en eenmalig een infuus geplaatst wordt. In geval van visinname zal de dag erna nog eenmaal een venapunctie gedaan worden, waarbij 1 buisje van 4.5 ml bloed afgenomen wordt. Dit zal 15 minuten kosten per vrijwilliger.

Op deze dag is de vrijwilliger niet gebonden aan een vaste locatie; in principe hoeft hij/zij alleen op de tijdstippen van de bloedafnames aanwezig te zijn.

Door het plaatsen van de infuusnaald en de venapunctie kan een hematoom ontstaan. Overige risico's zijn minimaal.

Van de visolie en de vis innamen worden geen bijwerkingen verwacht.

## Contactpersonen

### Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100  
Utrecht 3584 CX  
NL

### Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100  
Utrecht 3584 CX  
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)

1. De vrijwilliger moet tussen  $\geq 18$  jaar oud zijn
2. De vrijwilliger moet gezond zijn, hetgeen betekent:
  - \* anamnestic geen aanwijzingen voor diabetes mellitus
  - \* anamnestic geen aanwijzingen voor een immuunstoornis
  - \* geen borstvoeding
  - \* geen gebruik van anti-coagulantia
  - \* geen allergie voor vis of gerelateerde producten
3. De vrijwilliger mag binnen 2 weken voorafgaand aan de studie geen visolie gebruikt hebben.
4. De vrijwilliger mag binnen 1 week voorafgaand aan de studie geen vis gegeten hebben.
5. De vrijwilliger moet schriftelijk informed consent gegeven hebben.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Elke andere conditie waardoor de vrijwilliger niet voldoet aan de inclusie criteria.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

|           |                        |
|-----------|------------------------|
| Blinding: | Enkelblind             |
| Controle: | Geen controle groep    |
| Doel:     | Behandeling / therapie |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 11-04-2012            |
| Aantal proefpersonen:   | 28                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-03-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-08-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

## 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     | NL37645.041.12 |