

# Reprogrammering van het aangeboren immuunsysteem door een vetrijke maaltijd

Gepubliceerd: 12-02-2019 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

Het primaire doel van deze studie is onderzoeken of een enkele vetrijke maaltijd de monocyten/macrofagen al persisterend pro-inflammatoir kan activeren, waarbij we kijken we naar de cytokine productie capaciteit van deze cellen wanneer zij ex vivo...

|                             |                                                         |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                         |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                         |
| <b>Type aandoening</b>      | Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                   |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON47993

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

De SHAKE studie

### Aandoening

- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

### Synoniemen aandoening

atherosclerose, slagaderverkalking

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Radboud Universitair Medisch Centrum

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

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** inflammatie, reprogrammering van het aangeboren immuunsysteem, vetrijke maaltijd

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Er zal bloed afgenomen worden op verschillende tijdstippen: voorafgaand aan het consumeren van de vetrijke shake  $t=0u$ , en op  $t=1u$ ,  $t=2u$ ,  $t=4u$ ,  $t=6u$ ,  $t=24u$  en  $t=72u$  na het consumeren van de shake. Dezelfde tijdstippen worden aangehouden bij de controle shake. Het primaire eindpunt is de productie van TNFa wanneer de monocytten na isolatie op  $t=72u$ , buiten het lichaam opnieuw gestimuleerd worden met verschillende LPS (TLR4 ligand).

### Secundaire uitkomstmaten

Additionele secundaire uitkomstmaten zijn de inflammatoire kenmerken van de monocytten, zoals vastgesteld door middel van flowcytometrie en de epigenetische en metabole reprogrammering van deze monocytten. Daarnaast wordt ook gekeken naar de cytokine productie capaciteit van buffy coat monocytten die gestimuleerd worden met het serum van de proefpersonen die blootgesteld zijn aan de vetrijke maaltijd.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Atherosclerose wordt gekenmerkt door een chronische ontsteking van de vaatwand. Tot macrofaag gedifferentieerde monocytten zijn de meest voorkomende cellen in atherosclerotische plaques. Er is recentelijk aangetoond dat niet alleen de cellen van het verworven immuunsysteem, maar ook de cellen van het aangeboren immuunsysteem in staat zijn een geheugen tegen pathogenen op te bouwen en

langdurig pro-inflammatoir geactiveerd te blijven. Dit niet-specifieke geheugen wordt tot stand gebracht door epigenetische en metabole reprogrammering van de cellen en wordt ook wel "trained innate immunity (training van het aangeboren immuunsysteem)" genoemd. Eerdere bevindingen van ons lab lieten zien dat niet alleen bacteriële componenten, zoals LPS, maar ook pro-atherogene stimuli zoals geoxideerd LDL training van het aangeboren immuunsysteem kunnen induceren. Het concept dat aangeboren immuun cellen ook een geheugen hebben, suggereert dat zelfs tijdelijke triggers een persisterende ontsteking van de vaatwand, oftewel atherosclerose, zouden kunnen veroorzaken. Op basis van bovenstaande bevindingen gaan wij onderzoeken of een enkele vetrijke maaltijd het aangeboren immuunsysteem al zou kunnen trainen. Deze training zou namelijk kunnen verklaren hoe kortdurende postprandiale effecten zich kunnen vertalen naar een langetermijn pro-inflammatoir en pro-atherogeen fenotype van de monocyt/macrofaag.

## **Doel van het onderzoek**

Het primaire doel van deze studie is onderzoeken of een enkele vetrijke maaltijd de monocyten/macrofagen al persisterend pro-inflammatoir kan activeren, waarbij we kijken we naar de cytokine productie capaciteit van deze cellen wanneer zij ex vivo opnieuw gestimuleerd worden. Het secundaire doel van de studie is het in kaart brengen van de metabole en epigenetische reprogrammering van de monocyten zowel voorafgaand als 1-6u na het consumeren van een vetrijke maaltijd. Ook willen we onderzoeken of het serum, geïsoleerd op deze zelfde tijdstippen, de cytokine productie van gezonde humane monocyten kan doen toenemen.

## **Onderzoeksopzet**

Cross-over interventie studie met een vetrijke en controle shake.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Een enkele vetrijke maaltijd (een milkshake die voor 95 gram uit vet bestaat) en een "controle" shake (vergelijkbaar met een gemiddeld ontbijt).

## **Inschatting van belasting en risico**

Er zijn geen risico's verbonden aan deelname aan het onderzoek. Gedurende de screening wordt na het tekenen van informed consent 3 mL bloed afgenomen. Een algemene en medische vragenlijst en een 3-daags voedingsdagboek dienen ingevuld te worden door de proefpersonen. Aan het eind van de studie zal elke proefpersoon zowel de vetrijke als de controle shake gehad hebben. Op baseline ( $t=0u$ ) en op studiedag 1:  $t=1u$ ,  $t=2u$ ,  $t=4u$ ,  $t=6u$ , studiedag 2:  $t=24u$  en studiedag 3:  $t=72u$  na consumptie van de interventie shake zal in totaal 205 mL bloed afgenomen worden (door middel van een venflon). De avond voorafgaand aan

en gedurende de 3-daagse studie periode rondom de shake, dienen de proefpersonen zich aan gestandaardiseerde maaltijdplannen te houden. Deze maaltijdplannen worden aangepast aan de individuele calorische behoefte van iedere proefpersoon. Hetzelfde protocol wordt herhaald voor de andere shake.

## Contactpersonen

### Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 10  
Nijmegen 6525 GA  
NL

### Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 10  
Nijmegen 6525 GA  
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)

Leeftijd tussen 18 en 40 jaar

LDL cholesterol < 3.5 mmol/l, nuchter triglyceriden < 2 mmol/l  
Geen cardiovasculaire aandoeningen in de voorgeschiedenis

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

Roken binnen het jaar voorafgaand aan deelname aan het onderzoek  
Elke chronische medische conditie die kan interfereren met de studie (bijv. nierfunctiestoornissen, galwegaandoeningen, cardiovasculaire aandoeningen, diabetes, reumatoïde arthritis etc.)  
Medicatiegebruik (m.u.v. orale anticonceptie) of supplementen (bijv. omega3)  
BMI < 18 of > 27 kg/m<sup>2</sup>  
Vaccinatie binnen 3 maanden voorafgaand aan start van de studie  
Huidige infectie of klinisch significante infectie gehad binnen 1 maand voorafgaand aan start studie (gedefinieerd als koorts > 38.5 °C)  
Koemelk/lactose allergie  
Zwangerschap/lactatie  
Middelen- en/of alcoholmisbruik  
Vegetarisch dieet

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

|                  |                           |
|------------------|---------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek     |
| Onderzoeksmodel: | Cross-over                |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd   |
| Controle:        | Geen controle groep       |
| Doel:            | Algemeen wetenschappelijk |

### **Deelname**

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 06-05-2019            |
| Aantal proefpersonen:   | 16                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-02-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

## 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     | NL67894.091.18 |