

# Een verkennende, monocentrische, cross-sectionele studie voor de karakterisering van de menselijke variabiliteit in toxicodynamiek: op weg naar de ontwikkelingen van kwantitatieve pathways voor ongewenste uitkomsten.

Gepubliceerd: 30-04-2024 Laatste bijgewerkt: 14-12-2024

Primair: Deel A: . Evalueren van de toxicodynamische variabiliteit in een gelijkmatig verdeeld cohort van mannelijke en vrouwelijke gezonde vrijwilligers. Deel B: . Evalueren van de toxicodynamische variabiliteit tussen leeftijd, geslacht en etnische...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening                               |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON56742

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Menselijke variabiliteit in de toxicodynamiek.

### Aandoening

- Overige aandoening

### Synoniemen aandoening

N.v.t.

## Aandoening

Niet van toepassing betreft karakterisering van de menselijke variabiliteit in de toxicodynamiek

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universiteit Leiden

**Overige ondersteuning:** EFSA; European Food Safety Authority

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Ethniciteit, Geslacht, Leeftijd, Toxicodynamiek

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten

Laboratoriumbeoordelingen die betrekking hebben op, maar niet beperkt zijn tot:

- Metingen van mitotoxiciteit en cytotoxiciteit door confocale beeldvorming na stimulatie van PBMC's gedurende 72 uur door een set van 8 verbindingen met een concentratiebereik (7 concentraties in totaal) gericht op verschillende stress pathways
  - o Mitotoxiciteit gemeten aan de hand van de Rhodamine123-intensiteit van de cellen
  - o Vroege apoptotische cellen gemeten aan de hand van de fractie annexine V-positieve cellen (%)
  - o Apoptotische cellen in een laat stadium, gemeten aan de hand van de fractie propidiumjodide-positieve cellen (%)

- Activeringsscores van relevante gennetwerken na stimulatie van PBMC's gedurende 24 uur door een set van 8 verbindingen met een concentratiebereik (7 concentraties in totaal) gericht op verschillende stress pathways
- o Dosis-respons computationele modellering op individueel genniveau
- o Berekening van de activatiescore van relevante gennetwerken die elke individuele verbinding vertegenwoordigen met behulp van de TXG-MAPr-tool
- o Berekening benchmarkconcentraties en de maximale activatie van genen en netwerken voor elke donor en testverbinding
- o Berekening TDVF0,01, rekening houdend met de onderschatting van de variatie binnen de menselijke populatie voor elk traject

## **Secundaire uitkomstmaten**

Secundaire eindpunten

Laboratoriumbeoordelingen die betrekking hebben op, maar niet beperkt zijn tot:

- Overvloed aan gefosforyleerde kinasen van de gegeven voorbeelden, maar niet beperkt tot, CD69+ B-cellen, CD4+ T-cellen.
- Overvloed aan exposoomgerelateerde verbindingen met behulp van, gegeven als voorbeeld, maar niet beperkt tot, analyse van het lipidomische en metabolomische profiel

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

Momenteel is de risicobeoordeling gebaseerd op dierproeven. Deze onderzoeken weerspiegelen niet de menselijke biologie en omvatten geen mechanistische toxicodynamische informatie. Een nauwkeurige risicobeoordeling met behulp van menselijke cellen wordt echter belemmerd door beperkingen in het begrip van de

populatievariabiliteit van de toxicodynamiek. Een onzekerheidsfactor van 100 werd geïntroduceerd als leidraad bij het extrapoleren van gegevens over proefdieren naar mensen (WHO/FAO, 2009; Lehman en Fitzhugh, 1954). Er werd aangenomen dat deze onzekerheidsfactoren de variabiliteit tussen soorten (dier-tot-mens) en inter-individuele (mens-tot-mens) variabiliteit omvatten, waardoor menselijke populaties konden worden vergeleken met gezonde proefdieren. Deze onzekerheidsfactor werd echter willekeurig vastgesteld zonder veel wetenschappelijke basis. Daarom is het nodig om het begrip van de populatievariabiliteit van kritische toxiciteitsgerelateerde routes te verbeteren om onzekerheidsfactoren voor de toxicodynamiek af te leiden die ook de bescherming van de meest kwetsbare burgers zullen garanderen.

Ons huidige begrip van variabiliteit op het niveau van toxicodynamische eigenschappen is zeer beperkt. Met betrekking tot menselijke bijwerkingen is er duidelijk bewijs voor de hoge gevoeligheid van sommige individuen voor specifieke groepen, zoals reacties op warfarine of verschillende medicijnen die door medicijnen veroorzaakte leverbeschadiging veroorzaken, en die verband houden met idiosyncratische medicijntoxiciteiten (Osanlou et al., 2018). ). Genoombrede associatiestudies hebben specifieke genetische polymorfismen geïdentificeerd die verband houden met deze tegenslagen (Osanlou et al., 2018), maar toxicodynamische veiligheidsfactoren voor de algemene bevolking zijn nog niet afgeleid. Aan de andere kant werd een groot panel van iPSC-afgeleide hartspiercellen van maximaal 43 donoren gebruikt om de variabiliteit in cardiotoxische reacties vast te stellen (Blanchette et al., 2020; Burnett et al., 2021). Bovendien is een panel van lymfoblastische cellijnen, bestaande uit >1.086 donoren, toegepast om de cytotoxiciteit van meer dan 179 chemicaliën te bepalen (Nour et al., 2015). Tot nu toe werd in deze onderzoeken alleen gekeken naar eindpunten van toxiciteit en werd niet de variabiliteit bepaald in mechanistische markers van toxiciteit die belangrijke gebeurtenissen in het ongunstige uitkomsttraject vertegenwoordigen. Bij deze onderzoeken werd ook gebruik gemaakt van cellijnpanels, die mogelijk de experimentele variabiliteit weerspiegelen in plaats van de bonafide variabiliteit van de menselijke populatie.

Eerder werd het gebruik van high-throughput transcriptomics op een groot panel van geïsoleerde primaire menselijke hepatocyten uitgevoerd om de menselijke variabiliteit vast te stellen (Niemeijer et al., 2021). Deze gekweekte primaire menselijke hepatocyten kunnen echter nog steeds experimentele verstoringen hebben die een betrouwbare beoordeling van toxicodynamica-gerelateerde veiligheidsfactoren belemmeren. Daarom zullen we onze huidige kennis en expertise toepassen om de populatievariabiliteit in de activering van de toxiciteitsroutes te bestuderen met behulp van vers geïsoleerde perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's) van gezonde vrijwilligers van verschillende geslachten, leeftijdsgroepen en genetische achtergronden. Het gebruik van een systematische, op transcriptomics gebaseerde analyse van toxicodynamische eigenschappen van diverse chemische entiteiten, in combinatie met statistische modelleringsbenaderingen, zal een wetenschappelijke basis verschaffen voor het

vaststellen van toxicodynamische onzekerheidsfactoren voor implementatie in risicobeoordeling.

Om de variatie van individuele toxicodynamische profielen uit te breiden en te verklaren, wordt een verkennende benadering gevolgd om het exposoom te definiëren door middel van een uitgebreide methodologie die lipidomics en metabolomics omvat. Het exposoom vertegenwoordigt de blootstelling aan het milieu waarmee een individu gedurende zijn hele leven te maken krijgt en zou een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan zijn toxicodynamisch profiel.

## **Doel van het onderzoek**

Primair:

Deel A:

- . Evalueren van de toxicodynamische variabiliteit in een gelijkmatig verdeeld cohort van mannelijke en vrouwelijke gezonde vrijwilligers.

Deel B:

- . Evalueren van de toxicodynamische variabiliteit tussen leeftijd, geslacht en etnische achtergrond.

Verkennend:

- . Correlatie van flowcytometrie-uitlezingen met transcriptomics-uitlezingen in een subset van 50 willekeurig gekozen vrijwilligers van deel A.
- . Bepaling van de exposoomgerelateerde variatie.

## **Onderzoeksopzet**

Het onderzoek omvat één ambulant bezoek per donor; verblijf in de kliniek is niet nodig.

- . Telefonische vragenlijst:

Er zal een telefonische vragenlijst worden afgenomen bij proefpersonen die contact hebben opgenomen met het CHDR op basis van hun interesse in deelname aan het onderzoek. In deze vragenlijst wordt voorlopig bepaald of u in aanmerking komt voor het onderzoeksprotocol op basis van geslacht, leeftijd, korte medische geschiedenis en demografische gegevens. Daarna wordt aan deze potentiële proefpersonen per post een formulier voor geïnformeerde toestemming verstrekt, zodat zij zich voorafgaand aan het studiebezoek vertrouwd kunnen maken met het onderzoek. Er zal een bezoek aan het CHDR worden gepland voor ondertekening van de geïnformeerde toestemming, officiële bepaling van de kenmerken van de proefpersoon en bloedafname. In deze fase worden er geen gegevens in het eCRF ingevoerd.

- . Screening:

Voor dit onderzoek is geen formele screening nodig. Alle onderzoeksbeoordelingen zullen echter alleen worden uitgevoerd nadat de

volledige schriftelijke, mondelinge en ondertekende geïnformeerde toestemming is verkregen, in overeenstemming met de standaardprocedures van het CHDR. Daarna worden het geslacht, de leeftijd, de korte medische geschiedenis en de demografische gegevens van de proefpersoon herhaald voor opname in de eCRF.

. Bloed verzameling:

Bloedafname gebeurt via een venapunctie. De voltooiing van de bloedafname markeert het einde van de studie (EOS) voor de vrijwilliger.

. Follow up:

Er is geen vervolg gepland.

### **Inschatting van belasting en risico**

Er zal geen onderzoeksgeneesmiddel aan de vrijwilligers worden toegediend. De invasieve procedures onder dit protocol zullen beperkt zijn tot het afnemen van bloedmonsters (venapunctie). De lasten voor de vrijwilliger gerelateerd aan de studieprocedures zijn beperkt. Alleen beproefde methoden voor monsterverzameling zullen worden toegepast, met een bekend en beperkt risico en geen of licht ongemak voor de vrijwilliger. Bovendien zullen alle collecties worden uitgevoerd door gekwalificeerd medisch personeel.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Universiteit Leiden

Einsteinweg 55  
Leiden 2333CC  
NL

### **Wetenschappelijk**

Universiteit Leiden

Einsteinweg 55  
Leiden 2333CC  
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)

Tekenen van informed consent.

Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen, leeftijd 20 - 69 jaar.

Stabiele goede gezondheid.

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

Verlies of donatie van bloed van meer dan 500 ml binnen drie maanden voorafgaand aan de screening.

Alcoholgebruik in de 24 uur voorafgaand aan het studiebezoek, of het niet nuchter zijn 4 uur voorafgaand aan het studiebezoek (water is toegestaan).

Roken in de 4u. voorafgaand aan het studiebezoek.

(Een voorgeschiedenis van) een klinisch significante medische aandoening, factor of afwijking die de uitvoering of interpretatie van het onderzoek zou kunnen verstoren, zoals beoordeeld door de onderzoeker.

## Onderzoekopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 04-11-2024            |
| Aantal proefpersonen:   | 200                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 30-04-2024                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 18-11-2024                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |

## 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     | NL86303.056.24 |