



Niet-technische samenvatting 20198486

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Het effect van een verlaagd peil van schildklierhormonen tijdens de zwangerschap op de nakomelingen – van rat naar mens.
1.2 Looptijd van het project	01 Okt 2019 t/m 31 Dec 2020 (dierexperiment)
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Lever, Schildklier, Zwangerschap, Hersenontwikkeling, Blootstelling

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	<p>Schildklierhormonen zijn onmisbaar voor de ontwikkeling van de hersenen van de embryo en foetus tijdens de zwangerschap. De foetus is gedurende het eerste trimester van de zwangerschap afhankelijk van de hoeveelheid schildklierhormoon van de moeder. Pas later in de zwangerschap speelt de eigen productie van schildklierhormoon een rol. Een afname van schildklierhormonen in het bloed van de moeder in de vroege zwangerschap - en later in de zwangerschap bij de foetus - kan zorgen voor onomkeerbare schade in de ontwikkeling van de hersenen wat bijvoorbeeld kan leiden tot een verlaagd IQ.</p> <p>Van bepaalde lichaamsvreemde stoffen (xenobiotica) is het bekend dat deze de hoeveelheid schildklierhormoon in het lichaam beïnvloeden. Voornamelijk door een verhoogde omzetting van schildklierhormoon in de lever. Hoewel</p>
---	---

het effect van xenobiotica veelvuldig is onderzocht in volwassen ratten, is het effect van deze stoffen tijdens de zwangerschap in de rat nog niet goed onderzocht. Belangrijker nog: er ontbreekt in de huidige dierstudies een goede uitkomstmaat om de verstoorte hormoonwaardes in de dieren te vertalen naar risico's voor de mens.

Deze aanvraag is onderdeel van een overkoepeld project dat uit meerdere fasen bestaat. De eerste fase van het project bestaat uit het uitvoeren van de dierproef, die in dit document wordt beschreven. In deze eerste fase willen we vaststellen welke mechanismen bijdragen aan een verlaging van schildklierhormonen na blootstelling aan xenobiotica in de rat.

Doelstelling

Het doel van de dierstudie is het in kaart brengen van de mechanismes achter de verstoorte productie van schildklierhormonen door xenobiotica (inclusief de rol van de schildklier en de lever in dit proces).

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

De opbrengsten van deze dierstudie zullen de basis leggen voor het definiëren van de interacties op moleculair gebied en de samenwerking tussen de lever en schildklier en daarbij de gevolgen van een verstoring van deze samenwerking tijdens de zwangerschap op de (nog ongeborne) nakomeling. Wanneer deze interacties zijn gedefinieerd, kan er gekeken worden naar een uitkomstmaat in de rat die voorspellend zal zijn voor het potentiële risico voor de mens wanneer een stof een effect heeft op de schildklierhormoonbalans.

Naast dat deze fundamentele kennis een groot wetenschappelijk belang dient, zal deze van grote waarde zijn bij de interpretatie van de data uit vele dierstudies die worden uitgevoerd als onderdeel van de veiligheidsevaluatie van chemische stoffen. Recentelijk zijn namelijk aan veel van deze zogenaamde richtlijnstudies specifieke parameters toegevoegd welke de hormoon-verstorende werking van een stof moeten opmerken. Echter, de interpretatie van deze fysiologische en hormonale veranderingen (met betrekking tot hormoonontregeling) in deze dierstudies, zeker in de afwezigheid van gelijktijdige waargenomen nadelige gezondheidseffecten in de dieren, is momenteel nog controversieel binnen de regulatoire toxicologie. Dit is voornamelijk te wijten aan het feit dat in de dierstudies uitgevoerd volgens de richtlijnen een passende uitkomstmaat mist die de vertaalslag naar de mens mogelijk maakt.

Gezien de voortdurende controversie over het definiëren van hormoonontregelaars, is het belangrijk dat de basiskennis over het werkingsmechanisme, die nu nog onvoldoende is, wordt uitgebreid en dat de informatie die uit dierstudies komt over de concentraties van schildklierhormonen kan worden vertaald naar een risico-evaluatie voor de mens.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Diersoort: Rat
Aantal dieren: 1962

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

De dieren kunnen ongemak, stress of pijn ondervinden door de toediening van de modelstof die wordt gebruikt in deze studie. Dit kan enerzijds door de manier waarop de modelstof wordt toegediend (oraal), onverwachte klinische symptomen van de toediening van de stof, of de studie-specifieke procedures die worden uitgevoerd tijdens deze studie, zoals het afnemen van bloed. Daarnaast kunnen negatieve gevolgen worden ondervonden door eventuele (tijdelijke) wijze van huisvesting (de dieren zullen tijdens dit project alleen gehuisvest worden, vanwege de dracht en de verwachte nesten. Daarnaast zullen ze korte tijd gescheiden zijn van hun kooigenoten of nest tijdens het

	doseren en observeren. Dit kan als ongerief worden beschouwd omdat de rat een sociale diersoort is).
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? Op grond van jarenlange ervaring met een groot aantal van soortgelijke dierexperimenten en op basis van de uit te voeren studie-specifieke dierhandelingen, wordt het totale ongerief van de huidige dierproeven ingeschat op maximaal matig.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop? De dieren worden in het kader van de proef geëuthanaseerd. Dit is nodig voor onderzoek aan organen of weefsels om de effecten van de modelstof na te gaan.

4 Drie V's

4.1	Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier-vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	Voor een betekenisvolle en betrouwbare evaluatie van het mogelijke effect van de modelstof is het belangrijk dat de fysiologische doelwitssystemen intact zijn, waarbij zenuwen en humorale systemen samen kunnen werken en hierdoor de reacties van het lichaam kunnen aansturen. Tot nu toe blijven alternatieven onvoldoende om uitgebreide studies uit te voeren die betrekking hebben op de reproductie van een organisme en de ontwikkeling van een embryo, foetus en de geboren nakomelingen, en is het hierdoor nodig om de beschreven dierstudies uit te voeren.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Er is een literatuurstudie gedaan naar de effecten van de modelstof en er zal in een klein vooronderzoek de juiste maximale dosering worden bepaald (de "Pilot Studie"). Daarnaast is er voor gekozen de studie opzet (vb. aantal doseergroepen en aantal dieren per groep), te baseren op de zogenaamde Bench Mark-aanpak, welke uit gaat van een groter aantal doseergroepen, met minder dieren per groep, om zo tot een betere schatting te kunnen komen van de relatie tussen de blootstelling en het beoogde effect (op een groot aantal verschillende eindpunten).
4.3	Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	Voor dit project zullen ratten gebruik worden. De rat is de meest gebruikte diersoort voor het bestuderen van mechanistische verbanden tijdens reproductie. Hierdoor is er veel ervaring met deze diersoort en bestaat er veel informatie over de diersoort en zijn normale gedrag, waardoor de interpretatie van de resultaten van het project beter geëvalueerd kunnen worden en vergeleken met de bestaande literatuur.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De dierproeven worden, na interne goedkeuring door de Instantie voor Dierwelzijn (IvD), uitgevoerd volgens een vooraf vastgesteld protocol dat op basis van internationaal vastgelegde richtlijnen is opgesteld. Alle dierhandelingen worden aan de hand van goedgekeurde procedures uitgevoerd. De continue zorg voor het welzijn van de dieren door de ervaren onderzoekers tijdens de experimenten houdt de negatieve gevolgen zo beperkt mogelijk. De dierenarts is ten alle tijden beschikbaar voor controle en eventuele kleine behandelingen. Dieren die pijn, stress of ongemak van

'niet tijdelijke aard' vertonen met kans op verergering, zullen worden geëuthanaseerd om langer of erger lijden te voorkomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

31 oktober 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee
