



Niet-technische samenvatting 2015135

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Een in vitro baarmoeder model voor toxicologisch onderzoek
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | baarmoeder, celmodel, risico, hormoonverstorende stoffen

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
 - Translationeel of toegepast onderzoek
 - Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
 - Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
 - Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
 - Hoger onderwijs of opleiding
 - Forensisch onderzoek
 - 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) | Het doel van het project is om een celmodel van de baarmoeder te ontwikkelen, waarmee we kunnen testen of chemische stoffen of medicijnen schadelijke effecten kunnen veroorzaken aan de baarmoeder. Ziektes van de baarmoeder, zoals baarmoederkanker of endometriose, treedt op bij 10-15% van de vrouwen. De oorzaak van deze ziektes is echter nog niet altijd opgehelderd, maar het is bekend dat de hormoonhuishouding een belangrijke rol speelt. Dagelijks worden mensen blootgesteld aan stoffen die de hormoonhuishouding kunnen verstoren, bijvoorbeeld via de voeding. Het is belangrijk dat we een goede test hebben om de veiligheid van deze stoffen te onderzoeken en te beoordelen of en hoe deze stoffen de normale werking van de baarmoeder kunnen beïnvloeden. Daarvoor willen we een celmodel ontwikkelen, zodat we geen dieren hoeven bloot te stellen aan de teststoffen. Dit gebeurt in drie fases: eerst voeren we een studie uit om uit te zoeken wat de beste behandeling van de dieren en celweekmethode is. Daarna gaan we in het baarmoeder celmodel stoffen testen, die in eerdere dierstudies effecten op de baarmoeder hadden. Als blijkt dat het celmodel goed werkt, dan gaan we ook hormoonverstorende stoffen testen waarvan we nog niet goed weten wat de effecten op de baarmoeder zijn. |
| 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Een baarmoeder celmodel kan gebruikt worden voor het testen van effecten van chemische stoffen of medicijnen. Ook kan door het ontwikkelen en toepassen van dit baarmoeder celmodel kan meer kennis verkregen worden over de normale werking van het baarmoeder. Er kan met behulp van dit model bepaald worden of stoffen veilig zijn of een risico vormen voor het optreden van baarmoeder ziektes. Na zo'n risicoschatting kunnen eventueel maatregelen genomen worden om gezondheidsrisico's en ziektes van de baarmoeder bij vrouwen te voorkomen. |
| 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | 225 jong volwassen, vrouwelijke ratten. |
| 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | Mogelijke ondervinden de ratten ongerief door het verwijderen van de eierstokken. |
| 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | licht |
| 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | De dieren worden gedood, zodat de weefsels voor celweek gebruikt kunnen worden. |

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.

Het uiteindelijke doel is om een baarmoeder celmodel te maken, waarmee risico's van blootstelling aan lichaamsvreemde stoffen voor de mens kunnen worden ingeschat. Daartoe zal een celmodel gemaakt worden met baarmoeder cellen van ratten. Momenteel worden in toxicologische studies met ratten vaak effecten op de baarmoeder gevonden, zoals kanker. We willen met dit baarmoeder celmodel beter uitzoeken hoe deze effecten ontstaan. Daarnaast gaan we een vergelijkbaar baarmoeder model opzetten met cellen van mensen. We kunnen dan de uitkomsten van het ratten-baarmoedermodel vergelijken met het mensen-baarmoeder model om te onderzoeken of de rat en de menscellen hetzelfde reageren op hormonen en chemische stoffen. Op deze manier vergroten we de kennis over ziektes van de baarmoeder en ontwikkelen we een baarmoeder celmodel wat in de toekomst gebruikt kan worden voor het beoordelen van de veiligheid van lichaamsvreemde stoffen. Voor goedkeuring voor gebruik/toepassing van een chemische stof of een medicijnen is een uitgebreid onderzoek naar de veiligheid verplicht. Dit onderzoek gebeurt nog voornamelijk met proefdieren. Het streven is om hiervoor meer celmodellen te gebruiken. Het gebruik van primaire cellen, dus direct uit mens of dier, vergroot de voorspelbaarheid en toepassingsmogelijkheden van het celmodel, waardoor het eerder toegepast kan worden in de huidige risicobeoordeling. Als blijkt dat het baarmoedermodel met mensencellen goed werkt hoeven in de toekomst helemaal geen dieren meer gebruikt te worden om baarmoedereffecten van chemische stoffen te onderzoeken.

4.2 **Vermindering**

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Het baarmoeder model wat we willen opzetten maakt gebruik van primaire cellen. Dat betekent dat met cellen uit 1 rattenbaarmoeder er meerdere stoffen in meerdere concentraties getest kunnen worden, wat noodzakelijk is voor het kunnen beoordelen van de veiligheid. Dit is een aanzienlijke verbetering t.o.v. dierexperimenten, waarbij slechts 1 dosering van 1 stof in 1 dier getest kan worden.

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.

Ratten worden, naast muizen, het meest gebruikt voor de risicobeoordeling van stoffen. De muis is te klein om genoeg cellen uit de baarmoeder te halen. Vandaar dat we de baarmoeder van ratten gebruiken. We hebben in ons laboratorium al ruime ervaring met kweken van (ratten) baarmoeder cellen. In de literatuur zijn ook verschillende dierstudies en celmodel studies te vinden waarin effecten op de baarmoeder bij ratten worden beschreven. Die studies kunnen we gebruiken voor het efficiënt opzetten van ons celmodel.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

Mogelijk moeten de eierstokken van de ratten worden verwijderd, om effecten van de natuurlijke hormonen op de baarmoeder te voorkomen. We zullen eerst onderzoeken of dat ook echt nodig is voor het opzetten van ons baarmoeder celmodel. Het verwijderen van de eierstokken wordt onder algehele narcose uitgevoerd. De dieren worden goed gecontroleerd op tekenen van ongerief, zoals verandering van gedrag/lichaamshouding en lichaamsgewicht. Nazorg en controle zal worden uitgevoerd om eventueel ongerief te signaleren en doeltreffend te kunnen behandelen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

3 augustus 2015

Beoordeling achteraf