

Tentamen: 5DT02

Datum: 2 maart 2012

Docenten: Roos Masereeuw, Frans Russel, Thom Oostendorp, Angelique Rops, Frank Wagener, Nel
Roeveld, Paul Scheepers



Vraag 1 (Masereeuw; 10 ptn)

Begin deze eeuw waren Scoubidoutouwtjes populair kinderspeelgoed. Deze vrolijk gekleurde touwtjes bleken te bestaan uit zacht PVC (polyvinylchloride) waaraan ftalaten werden toegevoegd als weekmakers, die dienen voor de soepelheid en verwerkbaarheid. Wanneer de touwtjes in de mond genomen worden kunnen deze weekmakers echter via het speeksel in het lichaam worden opgenomen. Naar een van deze stoffen, di-2-ethylhexylftalaat (DEHP), is uitvoerig onderzoek gedaan en na chronische (orale) blootstelling bij proefdieren werden er nadelige effecten gevonden op nieren, lever en testes.

- a. Beschrijf de deelprocessen die een rol spelen bij DEHP-toxiciteit bij kinderen die met de Scoubidoutouwtjes spelen, aan de hand van het 3 fasenschema. (3 punten)
- b. In het lichaam worden op diverse plaatsen membranen gepasseerd door lichaamsvreemde stoffen. Noem drie factoren die van invloed zijn op de membraanpassage-snelheid van ftalaten. (3 punten)
- c. Is er sprake van selectieve toxiciteit? Motiveer uw antwoord. (2 punten)
- d. Welke twee belangrijke lichaamsbarrières kunt u onderscheiden die relevant zijn voor de DEHP-blootstelling bij kinderen die met de Scoubidoutouwtjes gespeeld hebben? (2 punten)

Antwoorden

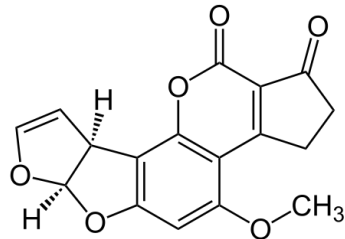
- a. *Expositiefase: kauwen Scoubidoutouwtjes waarbij DEHP vrijkomt in mond en maag-darmkanaal. Toxicokinetische fase: absorptie vanuit speeksel en maag-darmkanaal, distributie, evt. metabolisme, opname in doelorganen.*
- b. *Grootte molecuul, ionisatiegraad, vetoplosbaarheid, transportsystemen, concentratieverschil*
Toxicodynamische fase: interactie DEHP met moleculaire targets in lever, nier en testes
- c. *Nee, meerdere organen zijn betrokken bij toxiciteit.*
- d. *Bloed-hersenbarriere en bloed-testisbarriere.*



Vraag 2 (Russel; 10 ptn)

Aflatoxinen zijn natuurlijk voorkomend mycotoxinen en behoren tot de meest carcinogene verbindingen die bekend zijn. De toxiciteit ontstaat door bioactivering waarbij een reactief epoxide als tussenproduct wordt gevormd.

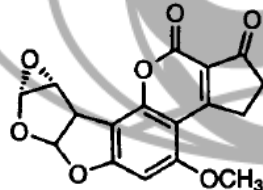
- a. Hieronder is de structuur weergegeven van aflatoxine B1. Teken het epoxide dat wordt gevormd. (2 punten)



- b. Welke biotransformerende enzymen zijn betrokken bij de vorming van epoxiden? (2 punten)
c. Wat is het belangrijkste moleculaire mechanisme waarmee epoxiden toxiciteit geven. (2 punten)
d. Ratten blootgesteld aan het dioxine, 2,3,7,8 TCDD, blijken veel meer toxiciteit van aflatoxine B1 te ondervinden. Geef hiervoor een verklaring. (2 punten)
e. Noem twee enzymatische detoxificatiereacties in het lichaam om epoxiden onschadelijk te maken. (2 punten)

Antwoorden

- a. Aflatoxine B1 (AFB₁)-8,9-epoxide.

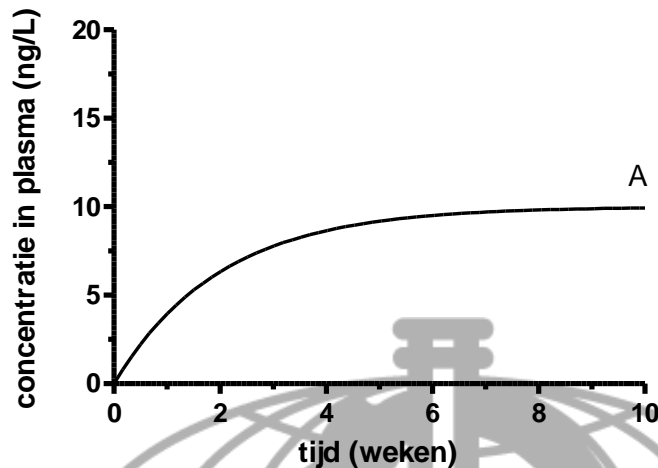


AFB₁ exo-8,9-epoxide

- b. Cytochroom P450 (CYP)-enzymen.
c. Cvalente binding aan intracellulaire macromoleculen (DNA, eiwitten).
d. Door inductie van CYP-enzymen wordt meer van het toxische AFB₁-8,9-epoxide gevormd.
e. Glutathionconjugatie door glutathiontransferasen en hydrolyse door epoxidehydrolasen.

Vraag 3 (Russel; 10 ptn)

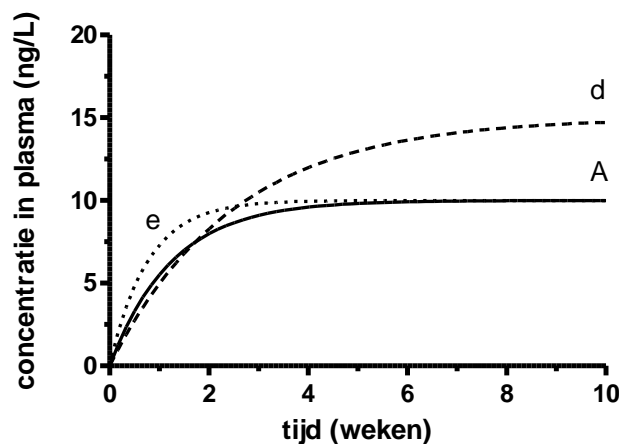
Onderstaande grafiek toont het verloop van de plasmaconcentratie bij een volwassen persoon van 80kg tijdens chronische blootstelling aan een toxische verbinding (A). Voor A geldt dat de blootstelling gemiddeld driemaal per dag via het voedsel is. Beantwoord aan de hand van de grafiek de volgende vragen:



- Maak een schatting van de halfwaardetijd van A uit de figuur. Motiveer je antwoord. (2 punten)
- Waarom accumuleert stof A in het plasma? (2 punten)
- De klaring (CL) van A is 6 L/uur, het verdelingsvolume (V) 22 L/kg en de biologische beschikbaarheid (F) is 10%. Bereken de dagelijkse dosis waaraan deze persoon wordt blootgesteld. (2 punten)
- Teken in de figuur hoe de plasmaconcentratie-tijdcurve er had uitgezien als de klaring 4 L/uur was geweest. Motiveer je antwoord. (2 punten)
- Teken in de figuur hoe de plasmaconcentratie-tijdcurve er had uitgezien voor een kind van 40 kg. Motiveer je antwoord. (2 punten)

Antwoorden

- Na ca. 5-6 weken is steady-state bereikt, dus $t_{1/2} \approx 1,2$ week ≈ 8 dagen.
- Het doseringsinterval (Δt) is veel korter dan de halfwaardetijd.
- $FD/\Delta t = CL \cdot C_{ss}$, $C_{ss} = 10$ ng/L (aflezen uit grafiek), $D/\Delta t = CL \cdot C_{ss}/F = 6 \cdot 10/0,1 = 600$ ng/uur, dagelijkse dosis is $600 \cdot 24 = 14400$ ng = 14,4 microg.
- $C_{ss} = FD/(\Delta t \cdot CL)$, $CL = 4/6x$ lager, dus $C_{ss} = 1,5x$ hoger = 15 ng/L. Ook $t_{1/2}$ zal 1,5x toenemen ($t_{1/2} = \ln 2 \cdot V/CL = 1,8$ week ≈ 12 dagen), dus C_{ss} wordt nu bereikt na 7-9 weken.
- V van het kind is de helft t.o.v. de persoon van 80 kg. C_{ss} blijft onveranderd 10 ng/L, maar $t_{1/2}$ zal halveren ($t_{1/2} = 0,6$ week ≈ 4 dagen), dus C_{ss} wordt nu bereikt na 2,4-3 weken.



Vraag 4 (Masereeuw; 10 ptn)

Op 21 april 2010 verscheen onderstaand persbericht:

Onrust in Zoetermeer

Sterigenics reinigt medische apparatuur en kleding en maakt daarbij gebruik van de kankerverwekkende stof ethyleenoxide. December 2009 werd duidelijk dat het bedrijf vele tientallen malen zoveel uitstootte als wettelijk is toegestaan. In de onrust die daarop volgde, stapte de milieuwethouder op. Sterigenics en de gemeente kwamen op 8 april overeen dat het bedrijf eind 2010 zou vertrekken.

Op basis van dit artikel besluit u onderzoek naar de gezondheidsrisico's te doen.

- a. Noem twee elementen die nodig zijn om het mogelijke risico van de blootstelling te kunnen inschatten. (2 punten)
- b. Noem drie factoren die bepalend zijn voor de mate waarin een nadelig gezondheidseffect zich manifesteert bij blootstelling aan ethyleenoxide. (3 punten)
- c. Wat wordt verstaan onder risicomanagement? (2 punten)
- d. Wanneer acht u een bevolkingsonderzoek noodzakelijk? (1 punt)
- e. Noem twee factoren die de aanvaardbaarheid van gezondheidsrisico's beïnvloeden. (2 punten)

Antwoorden

- a. *De kans op opname van de stof; de referentiewaarden; inzicht in de gevolgen op lange en korte termijn.*
- b. *Vaststelling toxiciteit van de stof; het onderliggende werkingsmechanisme en doelorganen; de blootstelling (grootte, duur, frequentie); interactie met andere factoren (chemische, biologische); de gevoeligheid van het individu.*
- c. *Hoe om te gaan met de risico's, welke maatregelen zijn nodig.*
- d. *Wanneer de grenzen die zijn gesteld voor ethyleenoxide, waarbinnen geen schadelijke gevolgen voor de gezondheid kan worden verwacht, zijn overschreden.*
- e. *Het inschattingsvermogen en deskundigheid waarmee risicoschatting is bereikt, ernst van gezondheidseffect (kankerverwekkende stof), emotionele aspecten die worden bepaald door werkgelegenheid, betrokkenheid familie/bekenden, betrokkenheid kinderen.*

Vraag 5 (Roeleveld; 10 ptn)

Twee vrouwen worden voor en tijdens de zwangerschap blootgesteld aan (potentieel) reproductie-toxische stoffen. Mevrouw A heeft epilepsie en slikt al bijna haar hele leven valproaat (een anti-epilepticum), ook tijdens de zwangerschap, maar leeft verder gezond. Mevrouw B rookt ruim een half pakje sigaretten per dag en drinkt regelmatig alcohol, maar stopt hiermee zodra ze weet dat ze zwanger is. In de 4e maand van de zwangerschap begint ze echter weer met roken en drinken.

- Welke van deze 2 vrouwen zal naar verwachting het snelst zwanger zijn geworden. Verklaar uw antwoord. (2 punten)
- Welke effecten op de zwangerschap kunnen optreden bij mevrouw A? Noem er drie met de bijbehorende gevoelige perioden. (3 punten)
- Is hier sprake van directe of indirecte toxiciteit? Leg uw antwoord uit aan de hand van een schema waarin u duidelijk het verschil tussen directe en indirecte toxiciteit laat zien. (2 punten)
- Verwacht u dat er bij mevrouw B ook reproductie-toxische effecten zullen optreden, ondanks dat ze een deel van de zwangerschap gestopt is met roken en drinken? Beargumenteer uw antwoord en geef 3 verschillende voorbeelden van effecten die kunnen optreden. (3 punten)

Antwoorden

a. Mevrouw A, omdat het roken (en drinken) van mevrouw B voor de zwangerschap geleid kan hebben tot verminderde vruchtbaarheid. Daar staat tegenover dat mevrouw A onderhevig kan zijn geweest aan stress vanwege zorgen over zwangerschap bij epilepsie. Ook de vruchtbaarheid van de man en de combinatie van man + vrouw spelen een rol bij tijd-tot-zwangerschap, dus een definitieve inschatting is onmogelijk.

b. Valproaat (valproic acid) is een teratogene stof die diverse aangeboren afwijkingen kan veroorzaken in verschillende gevoelige perioden (gerekend vanaf de conceptie):

- neurale buisdefecten (anencephalie / spina bifida (open ruggetje)) [week 3 + 4]*
- aangeboren hartafwijkingen [week 4 – 8]*
- gespleten lip / gehemelte [week 7 – 10]*
- hypospadie [week 8 – 14]*

Zeer ernstige aantasting van het embryo kan ook leiden tot een miskraam [week 3 – 12].

c. Directe toxiciteit. Valproaat en/of metabolieten van valproaat kunnen de placenta passeren en doordaar direct de vorming van weefsels en organen in het embryo verstoren. Valproaat (= geneesmiddel) veroorzaakt geen maternale of placentale toxiciteit [zie schema C & D pag 153].

d. Omdat mevrouw B tijdens (het grootste gedeelte van) de organogenese niet rookte en dronk zijn er geen grote aangeboren afwijkingen als gevolg hiervan te verwachten. Maar zowel roken als het drinken van alcohol in de foetale periode kunnen de groei en ontwikkeling van de foetus schaden, hetgeen kan leiden tot bv. een laag geboortegewicht, slechte rijping van de longen, leerstoornissen, gedragsproblemen, FAE (fetal alcohol effects) [geen FAS (fetal alcohol syndrome), want dat vereist grotere / dagelijkse alcohol-inname] en mentale retardatie.

Vraag 6 (Rops/Wagener; 10 ptn)

Verschillende mechanismen kunnen leiden tot autoimmunitet. Een van deze mechanismen is "molecular mimicry".

- a. Wat houdt "molecular mimicry" in, en leg kort uit op moleculair niveau hoe auto-immunitet via "molecular mimicry" tot stand kan komen? (2 punten)
- b. Het immuunsysteem kan leiden tot een immuunrespons of tot tolerantie tegen een autoantigen. Welke 2 hoofdvormen van tolerantie-inductie voor T en B cellen kunnen we onderscheiden die voorkomen dat autoreactieve T en B cellen ontstaan? (2 punten)
- c. Voor de 2 hoofdvormen van tolerantie-inductie zijn diverse mechanismen beschreven. Noem 2 specifieke mechanismen die betrokken zijn bij tolerantie-inductie voor T cellen. (2 punten)
- d. Medicijn X is een geneesmiddel dat onder zonlicht wordt omgezet in een hydrofiel hapteen. Beschrijf in chronologische volgorde de gebeurtenissen binnen het immuunsysteem die leiden tot een Type IV overgevoeligheidsreactie tegen dit hapteen. (2 punten)
- e. Waarom reageren mensen verschillend op immunotoxische stoffen (noem minstens 2 factoren). (2 punten)

Antwoorden

- a. *"Molecular mimicry" is dat een pathogeen antigeen op een eigen cel antigeen lijkt, dat resulteert in de inductie van antilichamen of T cellen die zowel tegen het pathogeen als met eigen antigeen reageren. De TCR herkent zowel een MHC complex met pathogeen peptide als een MHC complex met eigen peptide*
- b. *Centrale en perifere tolerantie.*
- c. *Negatieve selectie van T-cellen in thymus. Regulatorische T cellen. Inductie van anergie in autoreactieve T cellen. Expressie van weefsel-specifieke eiwitten in de thymus.*
- d. *Een reactief stofje kan aan lichaamseigen eiwit binden en vormt dan als hapteen een de novo antigeen dat kan worden opgenomen door APC en gepresenteerd aan T helper cellen in MHCII. Na een volgende blootstelling aan het neoantigeen worden memory T-cellen geactiveerd etc.*
- e. *Genetische aanleg, geslacht, metabolisme, immunologisch, infecties, hormonen, stress.*

Vraag 7 (Scheepers; 10 ptn)

In een proefdiercentrum worden muizen en ratten gehuisvest op beddingmateriaal in kunststof bakken om vocht, waaronder urine, te adsorberen. Ook andere afvalproducten zoals feces, huidschilfers en haren komen in het beddingmateriaal terecht. In het proefdiercentrum wordt overwogen beddingmateriaal van zaagsel te vervangen door beddingmateriaal van geperst en gebleekt papier. Een van de voordelen van het gebruik van papier is dat het minder stuift. (10 punten)

- a. Welke gezondheidsklachten verwacht u als gevolg van het inademen van proefdierallergenen? (4 punten)
- b. Wat zijn momenten waarop u verwacht dat blootstelling aan proefdierallergenen uit beddingmateriaal kan optreden. Noem tenminste drie blootstellingssituaties. (3 punten)
- c. Verwacht u dat vervanging van zaagsel door papier zal leiden tot een reductie van de kans op klachten als gevolg van proefdierallergie? Motiveer uw antwoord. (3 punten)

Antwoorden

- a. *Irritatie van de slijmvliezen van de hogere luchtwegen (hoesten, niezen en rhinitis, tranende ogen, zwelling van de neusslijmvliezen). Er kan ook een vermindering van de doorgankelijkheid van de hogere luchtwegen optreden die kan worden vastgesteld door meting van de piekstroom.*
- b. *1. Inhalatie bij het vervangen van het beddingmateriaal; 2. Inhalatie oppakken van dieren uit de bakken voor biotechnische handelingen; 3. Direct contact van de onbeschermdde huid met besmet beddingmateriaal (zowel 1 als 2).*
- c. *Proefdierallergenen zijn eiwitten die in urine, feces, urine, huidschilfers en dierharen voorkomen. Deze eiwitten accumuleren in de bedding vanaf het moment dat deze ververst is. Blootstelling vindt plaats door direct (huid) contact of door inademing van de eiwitten die vrijkomen op het moment dat de ingedroogde eiwitten met vaste deeltjes in de lucht worden verspreid. De maatregel zal leiden tot een reductie van de inhalatoire opname. De blootstelling door huidcontact zal naar verwachting niet veranderen.*

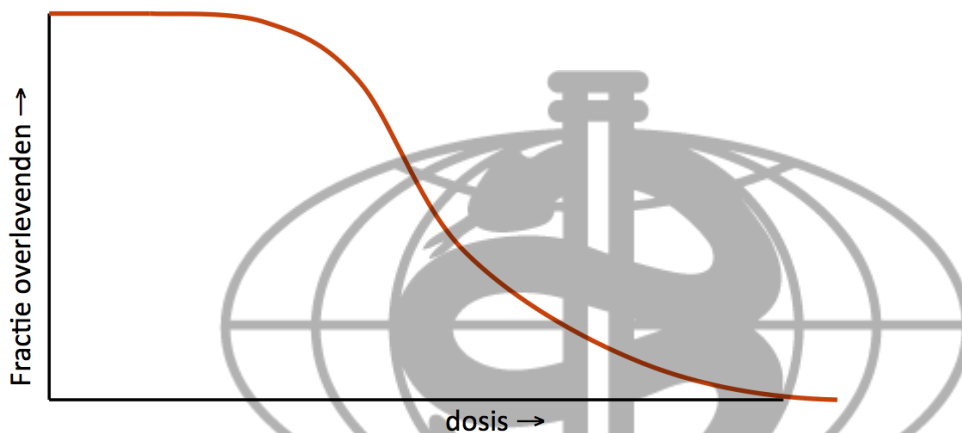


Vraag 8 (Oostendorp; 10 ptn)

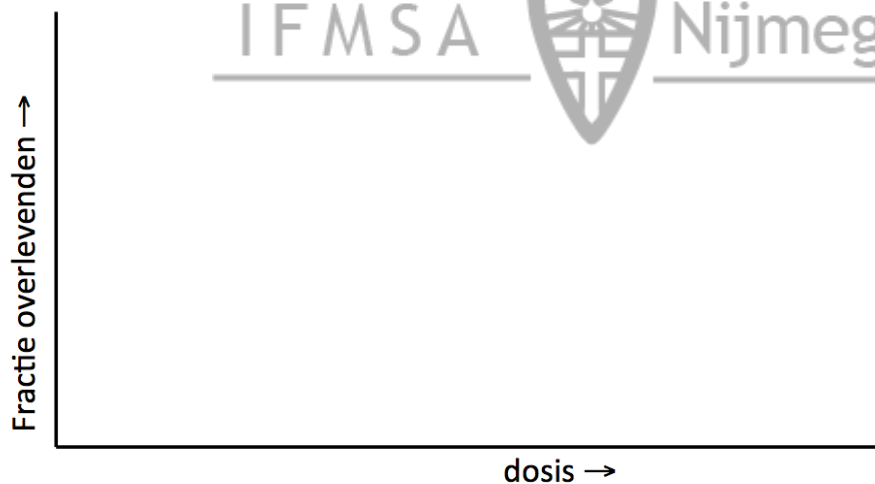
Bij de problemen rond de kerncentrale in Fukushima worden door de pers “stralingsniveau’s” gerapporteerd van 1000 mSv/uur.

- a) Het woord “stralingsniveau” suggereert dat de hoeveelheid mSv een maat is voor hoeveelheid straling, maar dat is natuurlijk niet zo. Waar is het wel een maat voor? (3 punten)
- b) Wat is wel een goede maat voor de hoeveelheid ioniserende straling op een bepaalde plaats? (2 punten)

Bij gevaarlijke stoffen is het belangrijk te bepalen beneden welke dosis geen schade verwacht wordt. Daarvoor wordt gebruik gemaakt van een zogenaamde dosis-effect relatie (zie onder), waarbij horizontaal de dosis wordt uitgezet, en verticaal (bijvoorbeeld) de fractie proefdieren die de dosis overleeft.



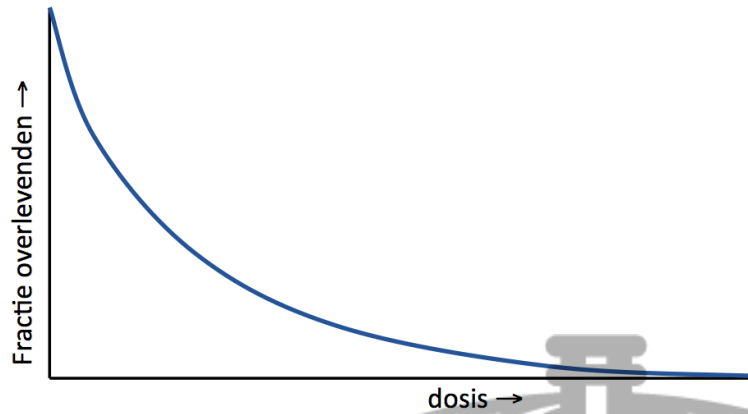
- c) Voor ioniserende straling heeft de dosis-effect relatie een heel ander karakter dan voor veel toxische stoffen. Schets in de grafiek hoe de relatie er uit ziet voor ioniserende straling. (2 punten)



- d) Leg uit waarom de relatie er zo uitziet voor ioniserende straling. (3 punten)

Antwoorden

- a. Het is een maat voor de **equivalente** dosis. Het antwoord: "een maat voor de schade die aan het lichaam" is ook goed.
- b. Dat is de **exposie**, met als eenheid C/kg (het is goed als exposie of C/kg wordt genoemd).
Antwoorden als flux en intensiteit zijn gedeeltelijk goed.
- c. Voorbeeld van een dosis-effect relatie



- d. Bij ioniserende straling is er geen dosis waarbij er geen effect is. Zelfs een enkel ioniserend deeltje heeft een (minieme) kans een dodelijk effect teweeg te brengen. Daarom daalt de grafiek direct vanaf de dosis 0.

