

## Samenvatting

Mycotoxinen zijn giftige secundaire metabolieten die worden geproduceerd door verschillende schimmels en voedsel en diervoeder verontreinigen, wat aanzienlijke gezondheidsrisico's met zich meebrengt voor mensen en dieren. In Burkina Faso zijn de belangrijkste factoren die bijdragen aan de prevalentie van mycotoxinen onder andere suboptimale voor- en natharvestpraktijken, klimaatverandering, een gebrek aan handhaving van regelgeving omtrent mycotoxinen, lage bewustwording en een beperkte voedingsdiversiteit. Gezien hun potentieel carcinogene, teratogene, hepatotoxische, mutagene en immunosuppressieve gezondheidseffecten vereist blootstelling aan mycotoxinen in de voeding bijzondere aandacht, vooral voor kwetsbare groepen zoals zwangere en lacterende vrouwen en pasgeborenen. Deze blootstelling is in verband gebracht met talrijke negatieve geboorte- en groeiverloopresultaten bij zuigelingen, waaronder doodgeboortes, een laag geboortegewicht (LBW), groeibeperkingen tijdens de zwangerschap en groeiachterstand.

Eerdere onderzoeken in lage- en middeninkomenlanden (LMIC's) hebben echter inconsistente en van lage kwaliteit zijnde bewijzen opgeleverd over de causale relaties tussen mycotoxinenblootstelling en de verhoogde incidentie van deze negatieve geboorte- en groeiverloopresultaten bij zuigelingen. Het primaire doel van dit proefschrift was het ontwerpen en uitvoeren van de innovatieve Biospecimen-studie (BioSpé) in het landelijke Burkina Faso. Als onderdeel van de Micronutriments pour la Santé de la Mère et de l'Enfant III-trial richtte deze studie zich op het verzamelen van diverse biologische monsters van moeder-kindparen op meerdere prenatale en postnatale tijdstippen. Het eerste doel was biomonitoring uit te voeren van milieuverontreinigingen in deze monsters om hun effecten te beoordelen op de gezondheid van moeders (inclusief gewichtstoename tijdens de zwangerschap en bloedarmoede) en op kenmerken van zuigelingen die verband houden met negatieve geboorteresultaten, zoals LBW, neonatale sterfte, klein voor de zwangerschapsduur (SGA), vroeggeboorte (PTB), groeiachterstand, ondergewicht en verspilling.

De studie onderzocht ook verbanden met continue geboortemetingen (zoals geboortegewicht, -lengte en omtrekken van borst, hoofd en bovenarm) en groeimetrics (zoals lengte, gewicht en dezelfde omtrekken) tijdens de postnatale follow-up van geboorte tot zes maanden. Het tweede doel van dit promotieonderzoek was het analyseren van microbloedmonsters om het verband te onderzoeken tussen de blootstelling van zwangere vrouwen aan mycotoxinen tijdens de zwangerschap

en de blootstelling van pasgeborenen bij de geboorte, evenals hun effecten op bovengenoemde gezondheids-, geboorte- en groeiverloopresultaten in het landelijke Burkina Faso.

Daarnaast kan het verstrekken van essentiële voedingsinterventies, zoals suppletie met meerdere micronutriënten, via hoogwaardige prenatale zorg helpen om geboorteresultaten te verbeteren en de groei van zuigelingen te ondersteunen. Essentiële voedingsstoffen zoals eiwitten, essentiële vetzuren, B-vitamines, vitamine A, vitamine D, ijzer en zink spelen een cruciale rol bij het reguleren van belangrijke processen van de foetale groei, waarbij jodium, foliumzuur en zink vooral belangrijk zijn voor de hersenontwikkeling. Gezien de potentiële voordelen van voedingsinterventies bij het verbeteren van zwangerschapsuitkomsten – inclusief het verminderen van moeder- en neonatale sterfte en doodgeboortes – is er een groeiende behoefte om de effecten van prenatale voedingsinterventies op biomarkers van pasgeborenen te evalueren in plaats van uitsluitend te focussen op antropometrische uitkomsten.

Het is mogelijk dat verbeteringen niet zichtbaar zijn via geboortematen en dat biologische biomarkers nodig zijn om een intermediair effect van het verrijkte BEP-supplement te beoordelen. Daarom was het derde doel van dit proefschrift het beoordelen van de impact van dagelijkse maternale supplementatie met een multiple micronutriënt (MMN)-verrijkt gebalanceerd energiesupplement (BEP) en ijzer-foliumzuur (IFA) op de lengte van telomeren (TL) en het mitochondriale DNA-gehalte (mtDNAC) van pasgeborenen

**Hoofdstuk 1** definieert het concept van het exposoom en beschrijft de epidemiologische studie om intra-uteriene groeibeperking en geboorteresultaten te beoordelen. Dit hoofdstuk geeft ook een algemeen overzicht van de verschillende soorten mycotoxinen en de schimmels die ze produceren, de onderscheidende kenmerken van de verschillende mycotoxinen en hun algemene impact op de gezondheid van mens en dier. Bovendien bevat dit hoofdstuk een beschrijving van de huidige omvang van het mycotoxinenprobleem in Sub-Sahara Afrika en Burkina Faso. Verder worden de effecten van mycotoxinen op negatieve geboorteresultaten en de groei van zuigelingen belicht, evenals de verschillende analysetechnieken voor mycotoxinen. Tot slot worden de verschillende biologische verouderingsmarkers uiteengezet, samen met de monstertypen en analysetechnieken die worden gebruikt voor hun meting.

**Hoofdstuk 2** benadrukt de hiaten in het onderzoek met betrekking tot mycotoxinen en biologische verouderingsmarkers bij zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven en pasgeborenen in Burkina Faso, die geven vormden voor de formulering van onderzoekshypothesen in dit proefschrift. Ook worden de doelstellingen van het onderzoek beschreven.

**Hoofdstuk 3** schetst het Biospecimen Study-protocol, waarin de verzameling van volbloedmicromonsters, plasma, navelstrengbloed, urine, moedermelk en ontlasting van zwangere en zogende vrouwen en hun pasgeborenen tijdens de prenatale en postnatale periodes wordt beschreven. In dit gedeelte worden ook de multi-omics en biomonitoringanalyses belicht die zijn uitgevoerd om biologische pathways bloot te leggen en nieuwe biomarkers te ontdekken voor het beoordelen van de gezondheid van moeders, evenals kenmerken van moeders en kinderen die verband houden met ongunstige geboorte-uitkomsten en continue metingen van geboorte-antropometrie en groei vanaf de geboorte tot zes maanden oud. Het verwachte resultaat van dit werk is het genereren van op-bewijs-gebaseerde strategieën voor gezondheidspreventie en -interventie, het verbeteren van de gezondheid van moeders, de geboorteresultaten en de groei van het kind, terwijl daarmee samenhangende gezondheidsproblemen zoals versnelde biologische veroudering worden aangepakt. Dit onderzoek heeft verder tot doel mechanistische trajecten te verhelderen, waardevolle inzichten te verschaffen om beleidsbeslissingen op het gebied van de volksgezondheid te onderbouwen en onderzoeksresultaten te vertalen naar beleid en protocollen.

**Hoofdstuk 4** presenteert de bevindingen voor de analyse van meerdere biomarkers en metaboliëten van blootstelling aan mycotoxinen tijdens de zwangerschap en hun associaties met geboorteresultaten en de groei van het kind bij 305 zwangere deelnemers, tussen 30 en 34 voltooide weken zwangerschap. In deze studie werden volbloedmicromonsters verzameld met behulp van volumetrische absorberende microsampling (VAMS) en geanalyseerd met behulp van ultraperformantie vloeistofchromatografie gekoppeld aan tandem massaspectrometrie. Blootstelling aan ochratoxine A (OTA) werd gedetecteerd bij 50.8% van de studiedeelnemers, waarbij aflatoxine G1 (AFG1), aflatoxine M1 (AFM1), cyclopiazonzuur, deoxynivalenol (DON) en T-2-toxine werden gedetecteerd in een bereik van 0.33% tot 2.31% van de bevolking. Hoewel OTA in een hoge prevalentie werd aangetroffen, werden er geen statistisch significante associaties waargenomen tussen blootstelling aan OTA van de moeder tijdens de zwangerschap en ongunstige geboorteresultaten of de groei van het kind. Op dezelfde manier was de blootstelling aan OTA niet significant geassocieerd met de groei van het

kind en de voedingsstatus op de leeftijd van 6 maanden, en was er geen significante correlatie tussen de blootstelling aan OTA en het groeitraject vanaf de geboorte tot 6 maanden.

In **hoofdstuk 5** worden de bevindingen besproken van de analyse van 274 volledige bloedmicromonsters van pasgeborenen die bij de geboorte met VAMS zijn verzameld. Blootstelling aan OTA werd vastgesteld bij 38,3% van de pasgeborenen, terwijl andere mycotoxinen zoals aflatoxine B1, AFG1, AFM1, DON, citrinine, zearalanon en zearalenon werden gedetecteerd in een bereik van 0,36% tot 4,01% van de pasgeborenen. Blootstelling aan OTA was significant geassocieerd met ongunstige geboorteresultaten, zoals een lager geboortegewicht ( $p = 0,042$ ) en ponderale index ( $p = 0,034$ ), evenals een marginaal significant lagere groeicurve in lengte gedurende de eerste zes maanden ( $p = 0,057$ ). De resultaten benadrukken de dringende noodzaak om voedselveiligheidsmaatregelen te implementeren om OTA-blootstelling te verminderen, wat zal bijdragen aan verbeterde maternale en foetale gezondheid in Burkina Faso.

**Hoofdstuk 6** onderzoekt de impact van een dagelijks MMN-verrijkt BEP-supplement en een IFA-tablet op de relatieve TL en mtDNAC van pasgeborenen. Bij de geboorte werden volledige arteriële bloedmonsters verzameld uit de navelstreng van 104 pasgeborenen in de controlegroep (waarvan de moeders alleen de IFA-tablet ontvingen) en 90 pasgeborenen in de interventiegroep (waarvan de moeders het MMN-verrijkte BEP-supplement en de IFA-tablet ontvingen). De gemiddelde relatieve TL en mtDNAC werden gemeten met behulp van kwantitatieve polymerasekettingreactie. De bevindingen laten zien dat er geen significante verschillen waren in TL of mtDNAC tussen pasgeborenen in de interventie- en controlegroepen. De resultaten suggereren echter dat nakomelingen met ongunstige geboorte-fenotypes (bijvoorbeeld SGA, LBW en PTB) de neiging hadden om hogere mtDNAC-waarden te hebben, wat waarschijnlijk wijst op mitochondriale disfunctie. In de toekomst is verder onderzoek nodig om de effecten van preconceptie- en prenatale voedingssuppletie op absolute TL's en meer gedetailleerde maten van mitochondriale bio-energetische functies (bijvoorbeeld zuurstofverbruik, mtDNA-mutaties en deleties) te beoordelen. Grootschaligere observationele studies kunnen daarnaast meer inzicht geven in de TL's en mtDNAC van zuigelingen die met ongunstige fenotypes geboren zijn.

**Hoofdstuk 7** vat de belangrijkste bevindingen uit dit doctoraatsonderzoek en presenteert de algemene conclusies.

**Hoofdstuk 8** behandelt de kwestie van mycotoxinen en het onderzoek naar biologische verouderingsmarkers vanuit een breder perspectief, waarbij de bijdragen van dit proefschrift bij het bepalen van de geïdentificeerde onderzoekshypothesen

worden benadrukt. Het presenteert aanbevelingen voor toekomstig onderzoek naar meerdere mycotoxinen in Burkina Faso en benadrukt het belang van praktijken vóór en na de oogst bij het verminderen en beheersen van mycotoxinen. Het hoofdstuk bespreekt ook nutritiegevoelige strategieën om mycotoxinen in de voedselvoorziening te verminderen en de noodzaak van verbeteringen in het volksgezondheidsbeleid, zoals voedselveiligheidsregels en de handhaving ervan, evenals het verbeteren van academische samenwerkingen en laboratoriumapparatuur in ontwikkelingslanden. Daarnaast stelt het maatregelen voor om levensstijlfactoren in ontwikkelingslanden aan te passen om de biologische veroudering te verbeteren en roept het op tot verder onderzoek naar het exposomeffect op biologische verouderingsmarkers in Burkina Faso.