

Cocktail: Danmarks største forskningsprojekt om cocktaileffekter i fødevarer



Danmarks hidtil største forskningsprojekt om kemikaliers cocktaileffekter, Cocktail, har tilvejebragt nødvendig viden om cocktaileffekter af kemiske stoffer i fødevarer.

I projektet er en pålidelig metode eksempelvis skabt til at beregne cocktail-effekter af kemikalier i fødevarer, ligesom en ny strategi til gruppering af kemikalier og vurdering af fødevareremballage og forureninger i fødevarer er udviklet. Den nye viden er afgørende i en national kontekst, men spiller også en vigtig rolle i videreudviklingen af EU's kemikaliestrategi

Mennesker er eksponerede til mange kemikalier samtidigt, og der er mange indikationer på, at det er et problem for menneskers sundhed. I mange år har mangelfuld viden om cocktail-effekters natur og mangel på pålidelige værktøjer til at risikovurdere kemikalieblandinger været en kilde til bekymring i forhold til regulering på kemikalieområdet. Bekymringen har været, at den traditionelle tilgang med at risikovurdere ét stof ad gangen ikke tager højde for effekter, der kan opstå, når stoffer optræder sammen – det som ofte kaldes cocktaileffekter. Det er baggrunden for, at forligspartierne bag Fødevarerforlig 2 afsatte 35 mio. kr. til et fireårigt forskningsprojekt om cocktaileffekter på fødevarerområdet.

Projektets mål har været at øge vores viden på området og omsætte denne viden til pragmatiske værktøjer til risikovurdering af kombinationer af kemikalier, som regulerende myndigheder kan bruge i fremtiden.

Projektet, der fik navnet Cocktail, havde flere formål:

- At teste beregningsmodeller til at vurdere cocktaileffekter
- At påbegynde gruppering af stoffer, der har samme virkning, med henblik på at beregne cocktaileffekter
- At kortlægge den danske befolknings udsættelse for kemikalier gennem fødevarer.
- At opnå mere sikker viden om enkelte kemikaliers skadelige effekter.

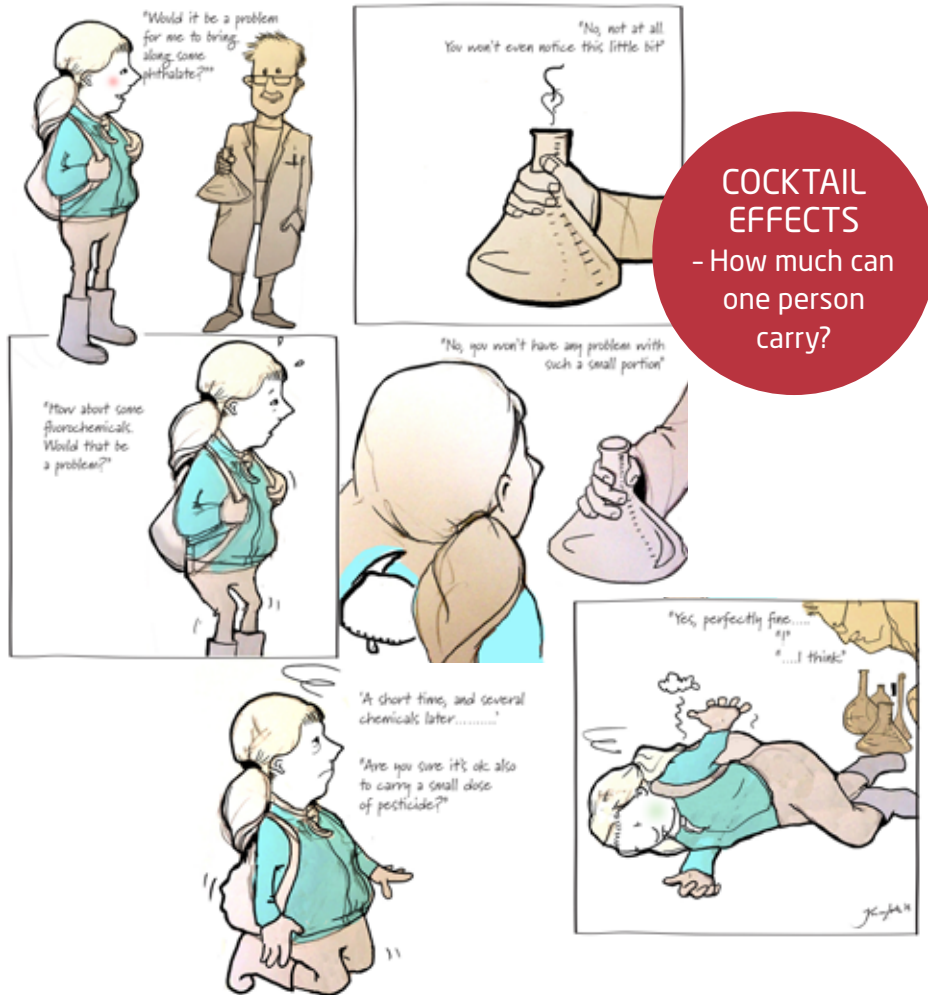


$$f(x+\Delta x) = \sum_{i=0}^{\infty} \frac{(\Delta x)^i}{i!} f^{(i)}(x)$$

DELTAGERNE I COCKTAIL PROJEKTET

Det er primært DTU Fødevarerinstituttet, der har stået for projektet. Derudover har følgende forskningsinstitutioner bidraget:

- Brunel University, England
- University of Alberta, Canada
- Environmental Protection Agency, USA
- The Food and Environment Agency, England
- University of Rennes, Frankrig
- DTU Systembiologi
- DTU Management



RESULTATER: Pålidelig beregningsmetode, screening af fødevareremballage og fælles database

I Cocktail projektet er tilvejebragt viden og udviklet værktøjer, som bringer Danmark helt i front, når det gælder viden om cocktail-effekter af kemikalier og den eksponering, mennesker udsættes for gennem indtagelse af fødevarer.

Forskningsresultaterne inkluderer:

- Test af pålidelig metode til at beregne cocktail-effekter (dosis addition)
- Udvikling af ny strategi til vurdering af sikkerheden af fødevareremballage med hensyn til indhold af kemikalier
- Udvikling af flere alternative systemer til gruppering af kemikalier (computerbaserede og eksperimentelle)
- Udvikling af metode til bestemmelse af mange små molekyler i én prøve (metabolomics)
- Udvikling af en multimetode til samtidig påvisning af mange kemikalier i en fødevarer
- Udvikling af et brugervenligt værktøj der samler eksisterende viden fra databaser i hele verden om stoffers effekter og menneskers eksponering for dem.

Bag om resultaterne: Hvad har Cocktail undersøgt?

Cocktail projektet har bestået af syv delprojekter, hvor forskningen i særligt grad har været rettet mod fem fokusområder eller udfordringer:

- 1 Matematiske modeller til beregning af cocktail-effekter
- 2 Hvordan grupperes kemikalier?
- 3 Befolkningens eksponering for cocktails af kemikalier fra fødevarer
- 4 Identifikation af problemstoffer i komplekse blandinger (i både emballage og fødevarer)
- 5 Pragmatisk metode til håndtering af cocktail-effekter.

Cocktaileffekter og matematiske modeller

Hvad sker der egentlig, når mennesker udsættes samtidigt for to eller flere kemikalier? Frygten har været, at stofferne kan forstærke hinanden (synergi), så deres samlede effekt bliver større end den, der kan forudsiges ud fra enkeltstofferne isolerede effekt. I Cocktail projektet har forskerne undersøgt, hvordan kemikalierne typisk virker sammen, og forsøgene viser, at stofferne typisk virker additivt. Det vil sige, at man så at sige kan lægge effekten af stofferne

i blandingen sammen, når der samtidig tages højde for stoffernes styrke. Med andre ord virker stofferne typisk ikke forstærkende (synergistisk) på hinanden.

Forsøgene peger dog samtidig klart på, at hvis der er mange kemikalier til stede i selv små mængder, kan det have en markant skadelig effekt, uden at der er tale om synergi. Med andre ord kan 'mange bække små udgøre en stor å'. Det tyder på, at den nuværende risikovurderings-procedure, hvor man kigger på hvert kemikalies skadelige virkning isoleret set, ikke i tilstrækkelig grad beskytter mennesker.

Når vi ved, hvordan samspillet mellem kemikalier påvirker mennesket eller en anden organisme, kan forskerne begynde at beregne cocktail-effekter. En del af Cocktail projektet har således haft som formål at undersøge, hvilken matematisk model der bedst kan bruges til at beregne cocktaileffekter, når kemikaliernes effekt og dosis er kendt.

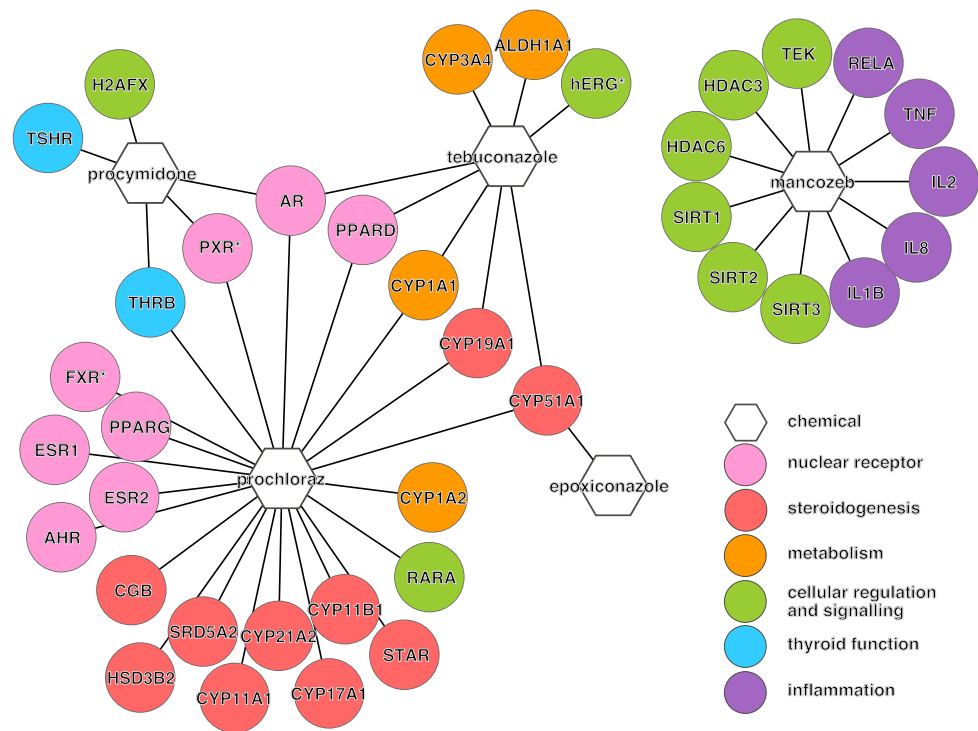
Den matematiske beregningsmodel, der bedst og mest pålideligt kunne forudsige kemikaliers cocktaileffekt viste sig at være 'dosis-additions-modellen'. Modellen siger, at når kemikaliernes effekt undersøges ved den samme styrke, kan man addere de anvendte doser. Denne

beregningsmetode understøtter de eksperimentelle resultater, der peger på, at kemikalier virker additivt og altså hverken forstærker eller dæmper hinanden.

Gruppering af kemikalier

For at kunne bruge dosis-additions-modellen optimalt, kræver det, at kemikalierne, der indgår i beregningen, forårsager den samme effekt. Kemikalier skal med andre ord grupperes efter deres skadevirkning for at kunne lave pålidelige beregninger. Da der mangler data fra dyreforsøg, som kan bruges til at gruppere kemikalier, har det været nødvendigt at finde alternative løsninger på den problematik.

Cocktail projektet har derfor fokuseret på at udvikle pålidelige metoder til at gruppere kemikalier. Forskerne har blandt andet etableret en teknologiplatform, kaldet metabolomics, der kan identificere en meget stor del af alle små organiske molekyler i én prøve. Metabolomics-plattformen har vist sig at være i stand til at opdage molekulære ændringer i blodprøver fra rotter, selv når kemikalierne var blandet ved lave doser. Denne teknologiplatform kan i fremtiden bruges til at gruppere stoffer efter deres skadevirkning – det vil sige om stoffet giver leverskade, reproduktionsskader eller lignende.



Eksempel på gruppering af pesticider, som for mancozeb viser interaktioner, der ikke overlapper med de andre pesticider. Det peger på, at mancozeb har en anden virkningsmekanisme og derfor ikke bør grupperes sammen med de øvrige pesticider i en risikovurdering for cocktaileffekter. Kilde: Kongsbak et al., 2014.

Udover laboratorieforsøg på celler og dyr har forskerne i Cocktail projektet fundet en ny anvendelse af en computerbaseret tilgang, kaldet integreret systembiologi, til at gruppere kemikalier efter de effekter, der forudsiges at forekomme i mennesker. Metoden bygger på data fra tidligere laboratorieforsøg, som er tilgængelige via offentligt tilgængelige databaser. Denne metode forventes i fremtiden at komme til at stå endnu stærkere, efterhånden som flere data bliver tilgængelige.

Endelig har forskerne testet nogle computerbaserede modeller til at gruppere kemikalierne på baggrund af deres kemiske struktur (kaldet (Q)SAR modeller). Disse modeller kan bruges til at forudsige stoffers egenskaber og gruppere stofferne i de tilfælde, hvor eksperimentelle data for stoffet ikke findes.

Befolkningens eksponering for kemaliecocktails

For at kunne vurdere risikoen ved forskellige kemikalier er det afgørende at vide, hvor meget af kemikaliet, mennesker typisk er udsat for. Derfor har en del af Cocktail projektet handlet om at få et overblik over mængden af sprøjtemidler og andre forureninger i fødevarer.

Projektet har brugt resultater fra den danske fødevarerkontrol og andre undersøgelser fra Fødevarerstyrelsen og DTU Fødevarerinstitutionen i perioden 2004-2011 til at beregne danskernes udsættelse for kemikalier i fødevarer.



Når det handler om fødevarerforureninger, har undersøgelsen blandt andet vist, at der er behov for at begrænse mængden af stoffer som bly, cadmium, PCB og dioxiner, som danskerne udsættes for. Det er dog vigtigt at pointere, at når det gælder fx hormonforstyrrende effekter, er kemikalier generelt ikke tilstrækkeligt undersøgt, men i de tilfælde, hvor vi har viden, viser resultaterne, at der er behov for at reducere indtaget af hormonforstyrrende kemikalier. Det gælder fx fluorerede stoffer.

Endelig har kortlægningen vist, at danskers indtag af sprøjtemidler via fødevarer generelt er begrænset. De fødevarer, der bidrager mest til vores eksponering for pesticider, er de typer frugt og grønt, som danskerne spiser mest af, fx æbler.

Planen er, at de indsamlede data om befolkningens udsættelse for kemikalier gennem fødevarer løbende skal opdateres.

Identifikation af problemstoffer i fødevarer og emballage

Fødevarer indeholder ofte en kompleks blanding af kemikalier. Cocktail projektet har derfor også haft fokus på at udvikle såkaldte multimetoder, som giver mulighed for samtidig at måle en række vidt forskellige stoffer i fødevarer, som

fx pesticider og giftstoffer fra skimmelsvampe (mykotoksiner). Metoden har afsløret helt nye, ukendte mykotoksiner fra svampe i korn, som forskerne ikke vidste fandtes i kornet.

Det er også en udfordring at teste fødevareremballage af papir og pap for deres indhold af kemikalier på grund af emballagers komplekse sammensætning. Derfor har projektets forskere udviklet en alternativ metode, som først tester emballagen ved hjælp af forskellige biologiske tests for hormonforstyrrende og kræftfremkaldende effekter og derefter identificerer, hvilke problematiske kemikalier fra emballagen, som har haft de sundhedsskadelige effekter. Metoden kan bruges til at give et fingerpeg om, hvorvidt emballagen er sundhedsmæssig forsvarlig.

Pragmatisk metode til håndtering af cocktaileffekter

Det har været et klart mål med Cocktail projektet at lave en værktøjskasse, der kan bruges, når man fremadrettet skal tage højde for cocktail-effekter som en del af en risikovurdering.

På baggrund af resultaterne i Cocktail projektet anbefaler forskerne en pragmatisk tilgang til risikovurdering af kemalie-cocktails. Der er udarbejdet et flow-diagram, der trin for trin

skitserer fremgangsmåden, som munder ud i beregning af et såkaldt Hazard Index, der siger noget om risikoen for, at en cocktaileffekt opstår. Beregningen kan foretages på flere niveauer alt efter hvor mange data, der er til rådighed for de enkelte kemikalier i blandingen. På det laveste niveau vil alle kemikalier grupperes sammen i én gruppe uafhængig af effekt, og de fleste data vil være grove skøn, fordi der er få tilgængelige data om kemikalierne. På det højeste niveau er beregningen af Hazard Indexet baseret på faktiske, målte værdier, og kemikalierne vil være grupperede efter deres effekt. Beregningen på dette trin er gennemskuelig, konsistent og data-drevet og resulterer i et mere præcist estimat af risikoen for cocktaileffekter. På denne måde kan beregningen forfines alt efter hvor mange data, der er til rådighed.

DTU Fødevareinstituttet har udviklet et software – 'Cocktail Effect Calculator' – som dels kan søge efter informationer om de enkelte kemikalier i en given blanding og dels kan foretage beregninger af fx et Hazard Index, der er baseret på den matematiske beregningsmetode Dosis Addition.

PERSPEKTIVER: Fremtidig regulering af kemikalier og nødvendig ny viden

Cocktail projektets resultater understøtter arbejdet med at tilpasse kemikalielovgivningen,

så den tager højde for cocktaileffekter. Blandt andet peger projektet på, at der i fremtiden vil være behov for en styrket risikovurdering ved at:

- undersøge effekter af "real-world mixtures" dvs. i relevante sammensætninger af kemikalier og mængder for mennesker
- generere mere viden om effekter af enkeltstoffer til brug ved beregning af risiko for cocktaileffekter (fx bisphenol A alternativer og fluorkemikalier)
- at finde alternative metoder til at farevurdere enkelte kemikalier
- generere mere viden om og overblik over menneskers eksponering til kemikalier
- opnå mere viden om fødevareemballagers betydning for forurening af fødevarer
- videreudvikle de eksisterende tilgange fra dansk og europæisk side ved vurdering og håndtering af cocktaileffekter.

Toksikologiske data er ofte mangelfulde for kemiske forureninger og for at kunne beregne cocktaileffekter, er der behov for mere viden om enkeltstoffers farlighed og de niveauer, kemikalierne optræder i. Derudover er det vigtigt i højere grad at undersøge effekter af "real-world mixtures", det vil sige cocktails, som afspejler de kemiske cocktails mennesker udsættes for og givet i relevante doser for mennesker.

Test og videreudvikling af værktøj til risikovurdering

Med Cocktail projektet anbefaler forskerne en pragmatisk, enkel og foreløbig metode til at belyse cocktaileffekter. Denne bør videreudvikles og forfines.

En naturlig fortsættelse af arbejdet vil være at teste værktøjets brugbarhed i den daglige risikovurdering af cocktaileffekter. Samtidig skal de eksisterende danske og europæiske risikovurderingsmetoder videreudvikles.

Værktøjet bør forbedres ved, at:

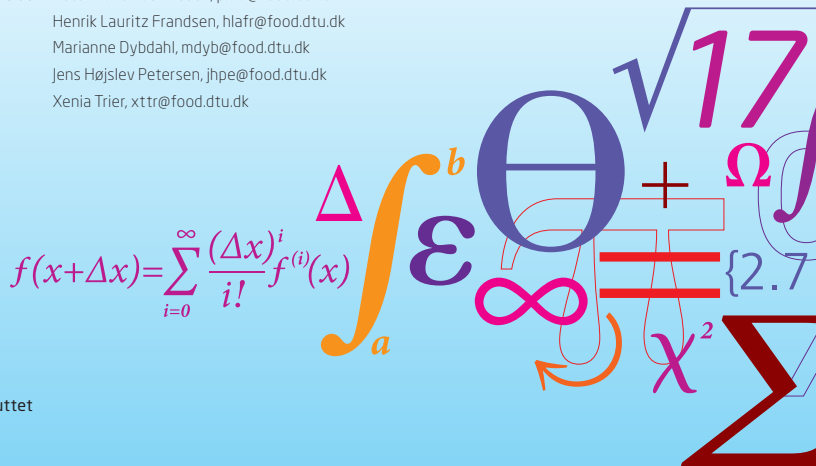
- omfatte andre uønskede kemikalier end dem i fødevarer, som fx kemikalier fra kosmetik, forbrugerprodukter og støv
- samle den tilgængelige information om toksicitet og eksponeringsniveauer for et bredt udsnit af kemiske stoffer.

Cocktail projektet har bragt os et skridt videre imod en robust og realistisk human risikovurdering af kemikalie-cocktails i fødevarer. Yderligere forbedringer af den udviklede tilgang vil føre til en mere raffineret og følsom tilgang og dermed en højere grad af beskyttelse af befolkningen.



Kontakt for mere information om Cocktail:

Projektleder:	Anne Marie Vinggaard, annv@food.dtu.dk
Kombinationseffekter in vitro:	Camilla Taxvig, camta@food.dtu.dk
Kombinationseffekter in vivo:	Ulla Hass, ulha@food.dtu.dk
Eksposering til kemikalier:	Annette Petersen, annp@food.dtu.dk
Analyse af mykotoksiner og pesticider:	Peter Have Rasmussen, phra@food.dtu.dk
Metabolomics:	Henrik Lauritz Frandsen, hlafr@food.dtu.dk
QSAR modellering:	Marianne Dybdahl, mdyb@food.dtu.dk
Fødevareemballage:	Jens Højslev Petersen, jhpe@food.dtu.dk
Fødevareemballage:	Xenia Trier, xttr@food.dtu.dk



1. udgave, marts 2015

ISBN: 9788793109476

Copyright: DTU Fødevareinstituttet