

KB thema 6: Voedselveiligheid

Lonneke van der Geest (per 1-1-2009)

Kitty Maassen (ASG), Michel Nielen (RIKILT), Gemma Tacken (ESG), Hilko van der Voet (PSG), Martijntje Vollebrecht (AFSG)



Inhoud presentatie

Inleiding

Beleidsindicaties en trends

Subthema's binnen KB6

Project: Voorspellen mycotoxines

Project: Toxicogenomics

Conclusies

Voedselveiligheid

Voedselveiligheid is een vanzelfsprekendheid

- en een gezamenlijke verantwoordelijkheid van overheid, producent en consument
- Veiligheid is voorwaarde voor handel / export
 - Export landbouwproducten: NL derde in de wereld
- Veiligheid uit volksgezondheid oogpunt
 - Acute gezondheidsschade beperkt
 - Lange termijn effecten onbekend
 - Angst drijfveer consument



Beleidsindicaties en trends (1)

Maatschappelijke opgaven

- Niveau chemische veiligheid handhaven
- Terugdringen microbiële infecties
- Verminderen proefdiergebruik
- Nieuwe risico's en nieuwe technologie
- Ongelijksoortige risico's wegen, integrale afweging
- Rol consument



Beleidsindicaties en trends (2)

Internationale dimensie

- European Food Safety Authority: agendasetting voor kaderprogramma's en EU wetgeving
- CRL netwerk en NRLs in lidstaten

Wettelijke opgaven

- EU General Food Law: controles moeten regelmatig en op basis van risicobeoordeling worden uitgevoerd

Beleidsindicaties en trends (3)

- Maximum Residue Limit (MRL) in de wet:
 - Maximum gehalte van een stof in een product
 - Veiligheidsmarge
 - Basis voor handhaving voedselveiligheid
- Werkelijke blootstelling
 - Combinaties van stoffen in dieet
 - Individuele gevoeligheid en kwetsbare groepen
 - Stoffen vs effecten (manier van meten)
- Afwegingen
 - Voorzorgsprincipe of nuchter omgaan met risico's?
 - Wat verwacht de consument



Beleidsindicaties en trends (4)

Nationale ontwikkelingen

- Herinrichting voedselveiligheidslaboratoria
- Minder overlap, meer complementariteit tussen voedselveiligheidsonderzoek bij de instituten
- Uitwisseling tussen RIKILT en RIVM per 1-1-2010:
 - Microbiologie en risicobeoordeling naar RIVM
 - Chemisch analytisch werk naar RIKILT
 - Intensivering samenwerking Wageningen UR en RIVM
- Haalbaarheidsstudie fusie VWA labs en RIKILT

Huidige subthema's

- Microbiologie en voedselveilige ketens
 - Ketengedrag, interventies, resistentie/virulentie
- Early warning
 - Haalbaarheid early warning
- Multidimensionale blootstelling
 - Nieuwe modellen blootstelling
 - Toxicogenomics
- Risk-benefit
 - Integrale afweging
 - Functionele assays
 - Consumenten afweging
- Monitoring en detectie
 - Snelle, veelzijdige methodes



Voorbeeld KB6 project

Haalbaarheid early warning



Haalbaarheid early warning

Voorspellen van aanwezigheid mycotoxines in tarwe

Financiering uit KB thema 3 (ketens)
en 6 (voedselveiligheid)

Looptijd: 2004-2008

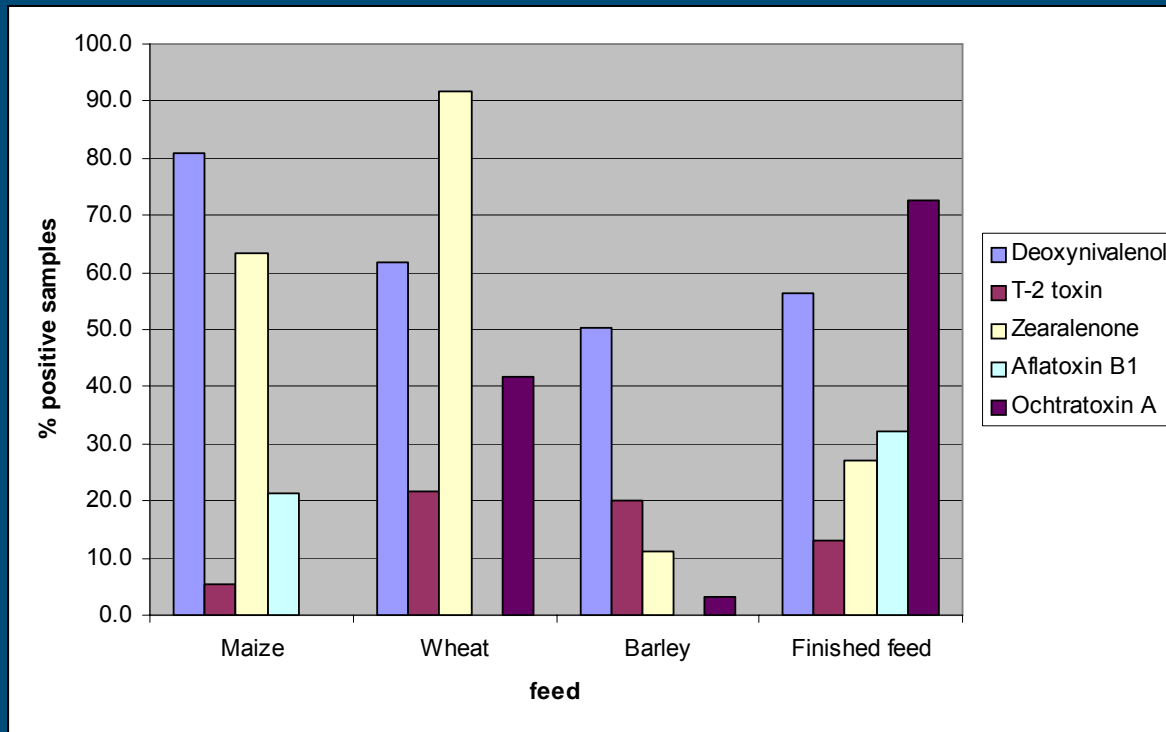
Ine van der Fels-Klerx (RIKILT)
Kees Booij (PRI)



Wheat infected with
fusarium head blight
(www.ncsu.edu/news)

Introductie: Deoxynivalenol (DON)

- Veel schimmels op gewassen produceren schadelijke toxines: mycotoxines
- Deoxynivalenol (DON, vomitoxin) wordt geproduceerd door Fusarium soorten en veroorzaakt verschillende toxische effecten bij mens en dier na ingestie
- Het meest bekende effect van DON is de toxische werking op het immuunsysteem



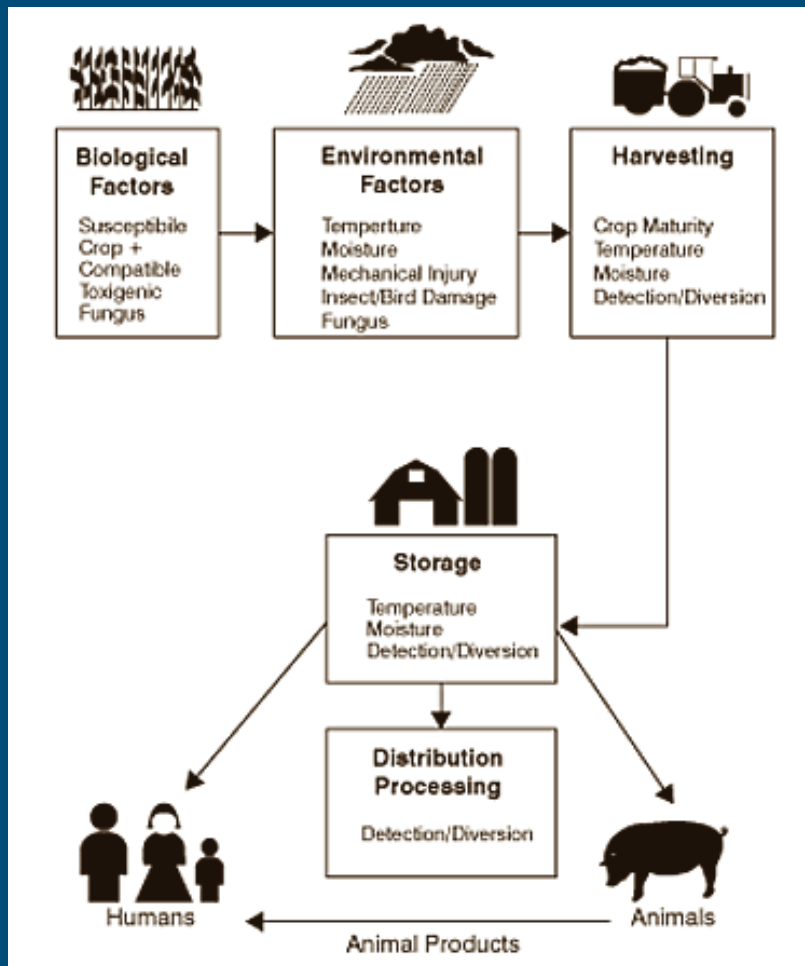
% Europese monsters
waarin mycotoxine is
aangetroffen

(bron: Binder et al (2007) Animal
feed science and techn. 137: 265-
282)

Doel: voorspelling van mycotoxinen

- Opzetten van een systeem voor vroegtijdig voorspellen van mycotoxine gehalten in tarwe
 - Voorspelling - tijdens teelt - voor gehalten bij oogst
 - Tarwe in Nederland
- Onderbouwing besluitvorming voor verschillende gebruikersgroepen
 - Teler: toepassing fungiciden rondom bloei
 - Keten: aankoop partijen, routing in keten (diervoeder, humane consumptie), processing
 - Controle instanties: gerichte monitoring en inspectie

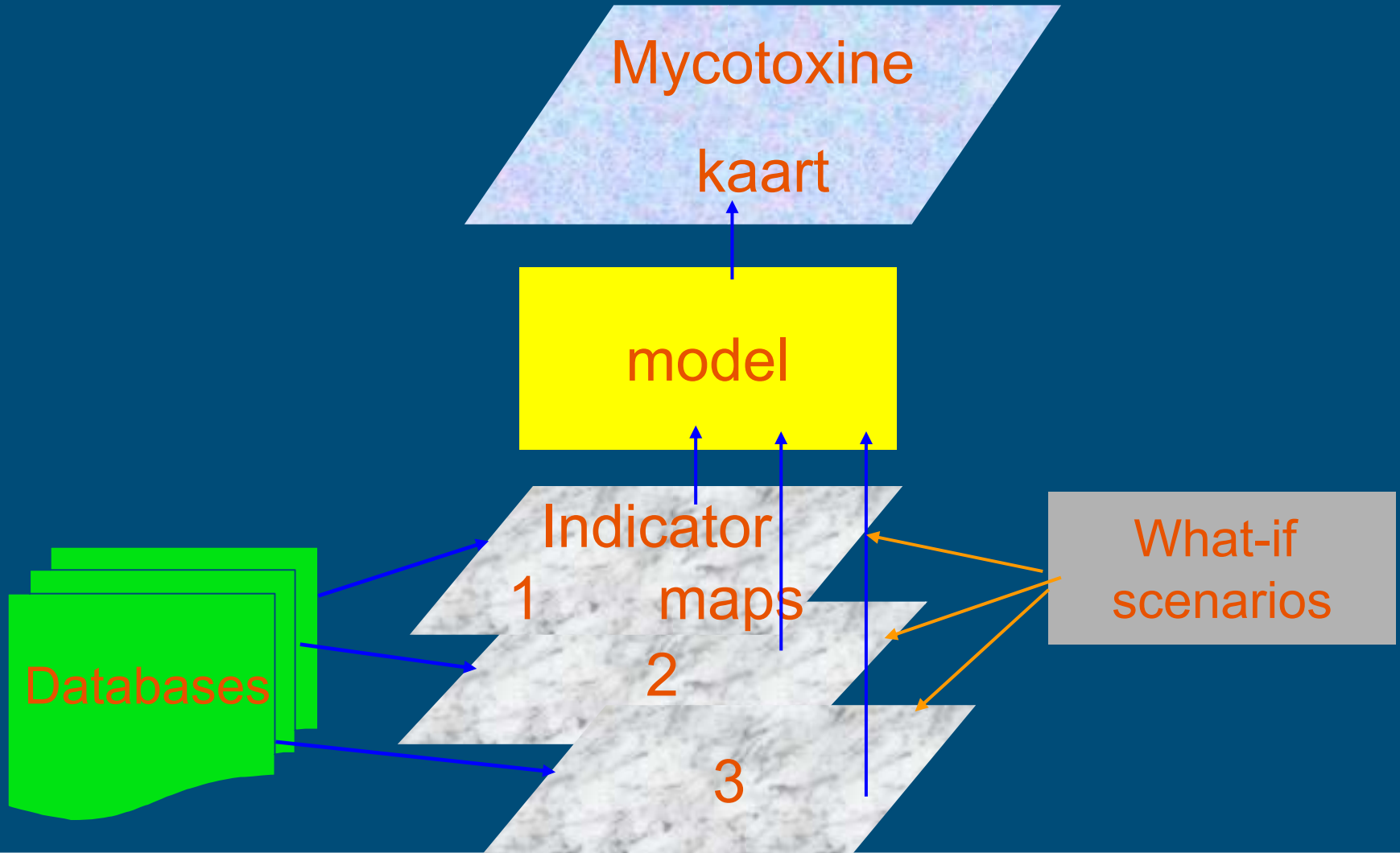
Factoren die mycotoxine contaminatie beïnvloeden



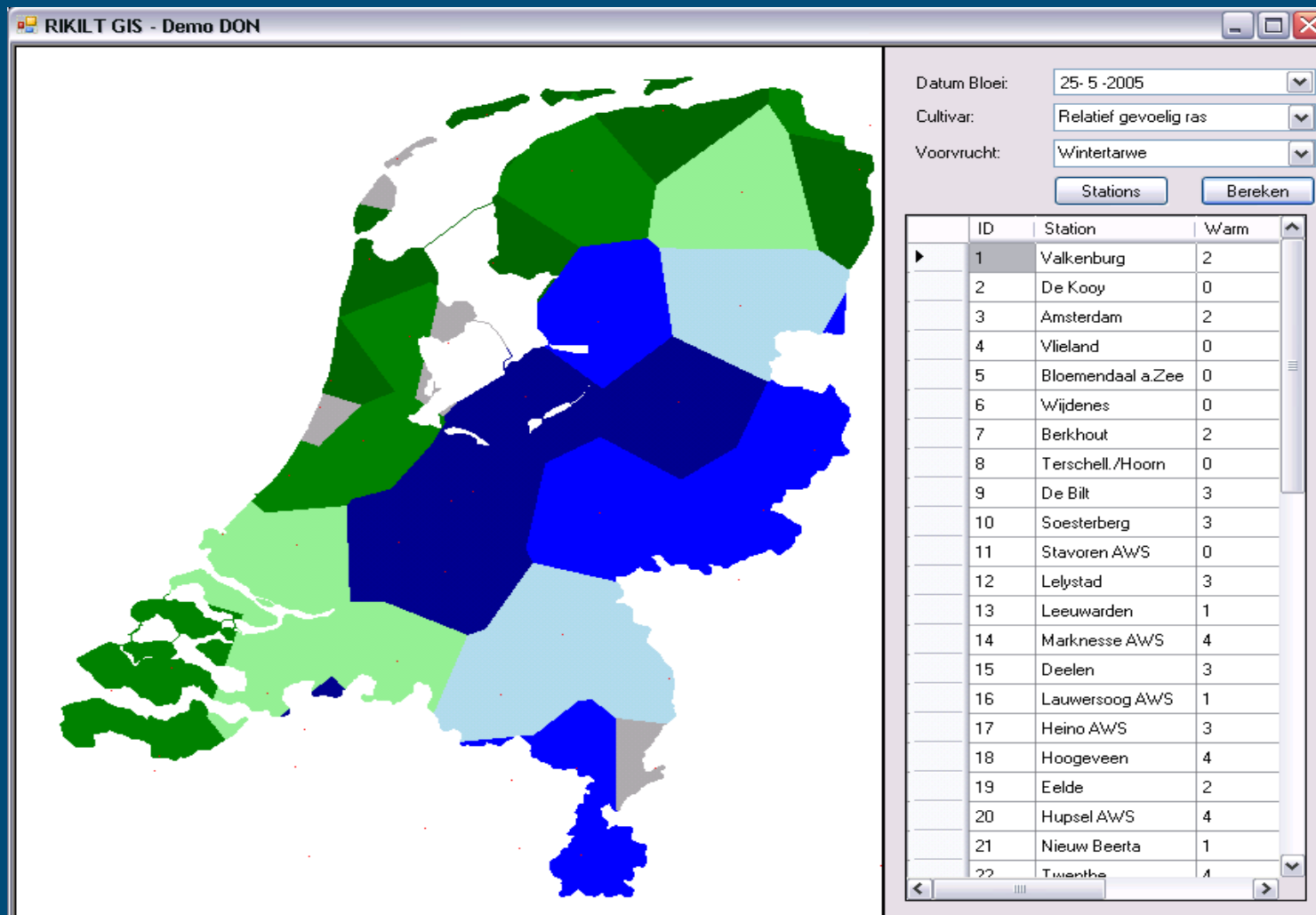
- Output KB project:
- Prototype voorspellingsmodel DON
- Factoren in model:
 - Regio
 - Bloeidatum
 - Weer: temperatuur, regenval, relatieve vochtigheid
 - Ras etc.
- Gebruik en organisatie data van verschillend niveau
- Mate van detail, tijd, ruimte etc.
- Inventarisatie behoeften potentiële gebruikersgroepen
- Prototype GIS applicatie

Bron: <http://www.foodtech-international.com/papers/mycotoxins.htm>

Illustratie GIS Systeem



Prototype GIS applicatie, actuele weergegevens



Kennisdoorstroming

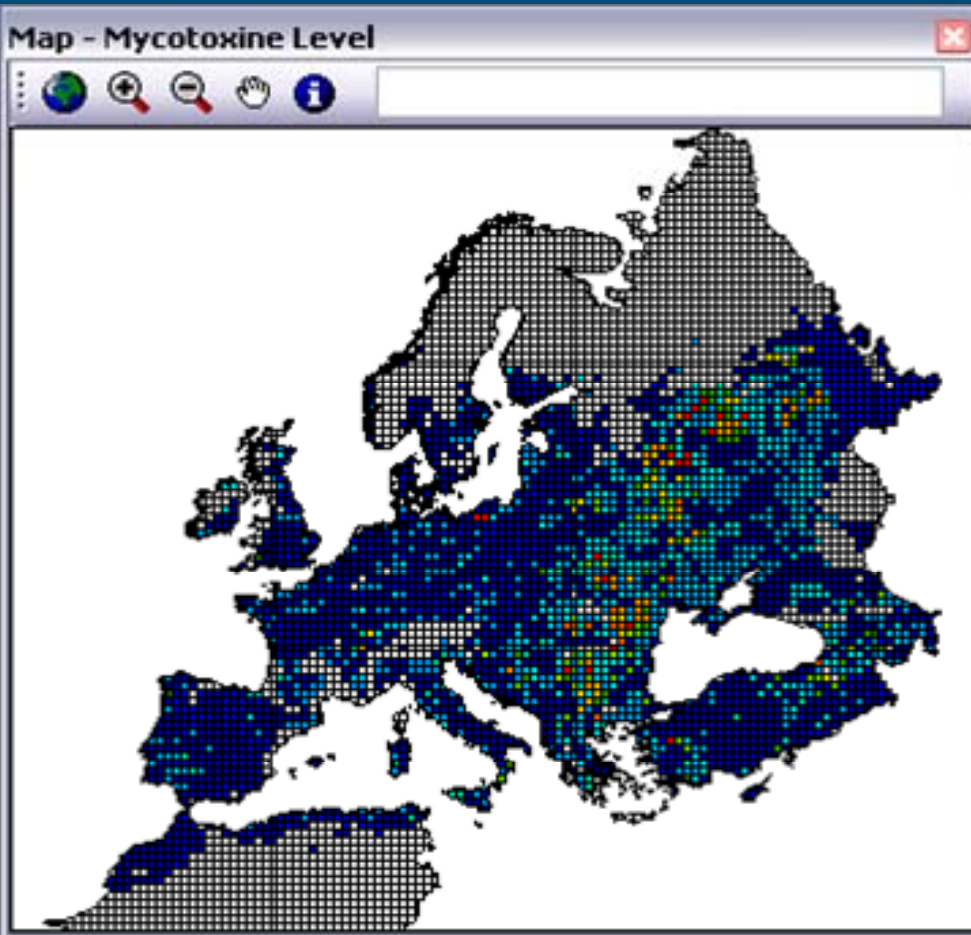
■ Vervolg projecten:

- SAFEFOODS WP2, 2006-2008
 - Semi-kwantitatief model, emerging mycotoxinen, graan en noten, EU schaal
- ERA_NET MYCONET, 2007-2008
 - Methodiek emerging mycotoxinen, tarwe, EU schaal
- WOT6: ondersteuning VWA, 2008-2009
 - Operationeel voorspellingsysteem DON in tarwe, NL
- ERA_NET EMTOX, 2009-2011
 - Klimaat verandering, gewasgroei, mycotoxinen, EU

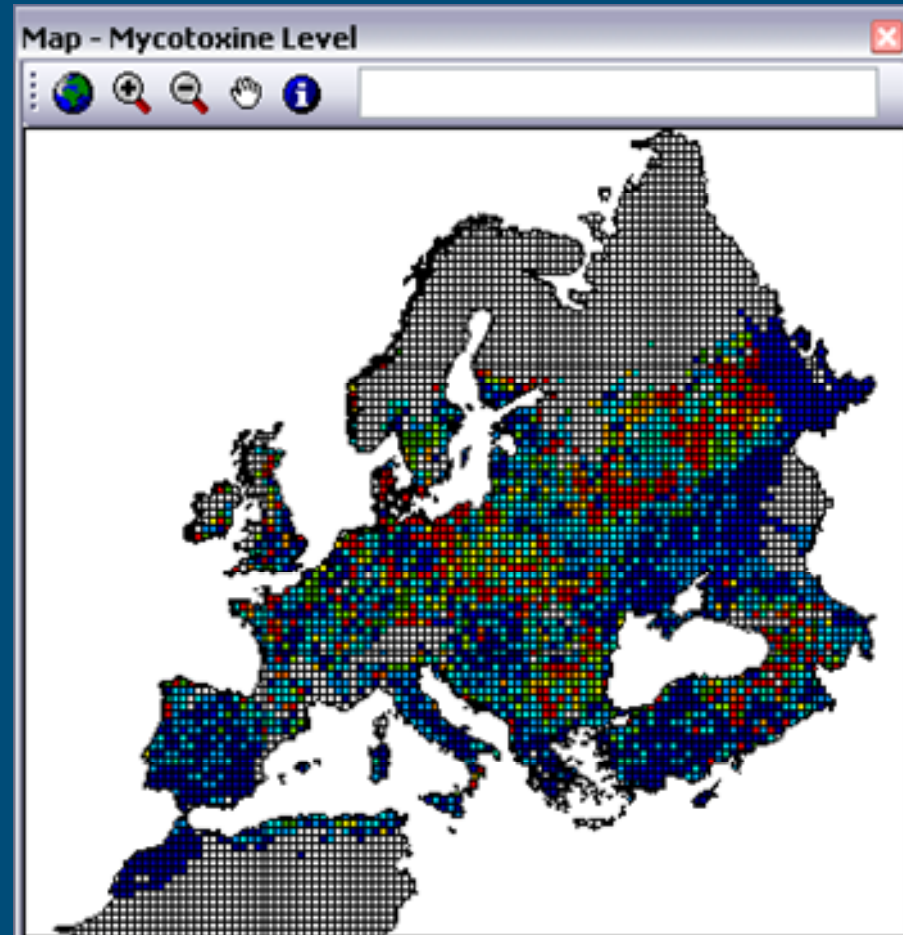
Doorkijk WOT ondersteuning VWA:

- Eind 2009: Operationeel voorspellingsysteem gereed
 - Voorspellingsmodel, Onderliggende database voor data model factoren
 - Internet GIS applicatie met user-interface
- Output: online voorspellingen voor DON, per postcode

Demo EU schaal (MYCONET project)



Basis output: gehalten aan DON



Scenario: Temp +2°C, Regen +3 mm

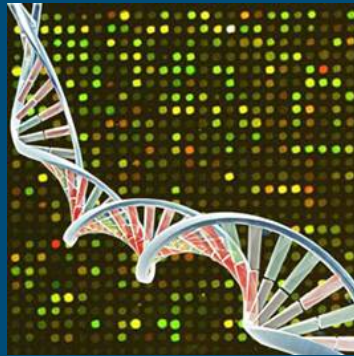
Conclusies haalbaarheid early warning

- Voorspellen van mycotoxines onder huidige condities: klaar voor implementatie
 - Ingrijpen tijdens productie en verwerking
 - Gericht monitoren door overheid
- Verder ontwikkelen in EU project:
 - Voorspellen mycotoxines op EU schaal
 - Uitbreiding model met klimaatscenario's



Voorbeeld KB6 project

Toxicogenomics



Toxicogenomics onderzoek en toepassingen

- Het bestuderen van de werking van giftige stoffen op biologische systemen met behulp van genomics;
 - Begrijpen van effecten van stoffen en mengsels
 - Meten en opsporen op basis van het effect
 - Proefdiervervangend onderzoek
- Drie kennisbasis projecten:
 - NTC: Ad Peijnenburg (RIKILT)
 - Extrapolatie toxicogenomics: Ad Peijnenburg (RIKILT)
 - Residue Informer Gene Technology: Aart van Amerongen (AFSG)

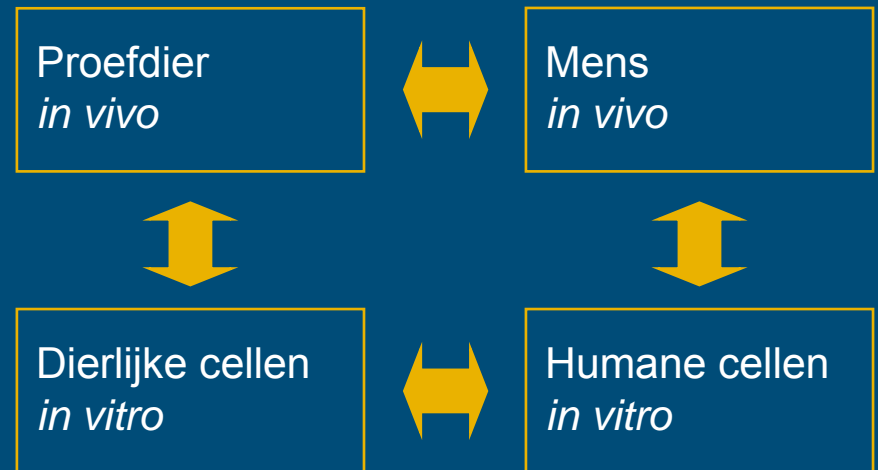


Nederlands Toxicogenomics Centrum (NTC)

- Partners: RIVM, RIKILT, Leiden University, LUMC, Erasmus MC, Wageningen University en Maastricht University.
- Doel: het ontwikkelen van genomics als tool voor toxiciteitsonderzoek en risicobeoordelingen, en waar mogelijk het vervangen van proefdierexperimenten

- Vijf onderzoeksvelden:

- Chemical Carcinogenesis
- Reproductive toxicity
- Immunotoxicity
- Organ toxicity
- Toxicoinformatics

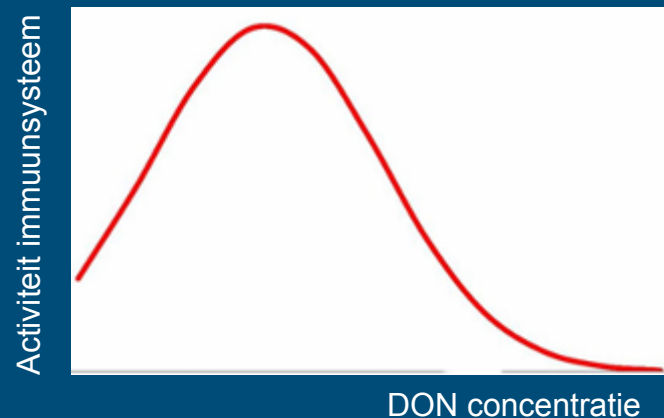


Begrijpen van effecten van stoffen en mengsels (1)

- NTC project met KB matching: Het effect van deoxynivalenol (DON) op gen-expressie in de thymus van de muis
- De thymus stimuleert het immuunsysteem en reguleert de ontwikkeling van T-cellen (gevoelig voor bepaald antigeen).

- DON effect op thymus:

- Lage dosis: stimulatie van immuunsysteem
- Hoge dosis: suppressie van immuunsysteem (necrose thymus)

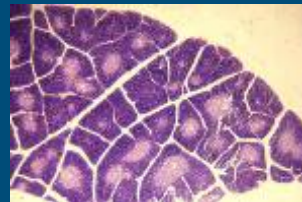


Begrijpen van effecten van stoffen en mengsels (2)

- Vergelijkende proef met muizen, primaire thymocyten en een thymoma cellijn
 - Muis thymus en primaire thymocyten: T-cel activatie genen actiever
 - Muis thymoma cellijn: T-cel activatie genen minder actief



proefdier



Thymus cellen



Thymustumor cellijn



- Conclusie: Effect van stoffen kan verschillen per celtype
 - Context belangrijk
 - Fine-tuning is cruciaal

Meten en opsporen op basis van het effect (1)

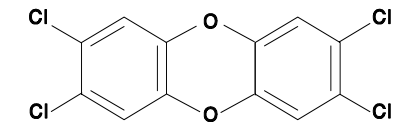
- Nieuwe dioxine-achtige stof Isopropylthioxanthon (ITX)
- Bestanddeel drukinkt verpakkingsmaterialen
- Eind 2005 contaminatie in melkproducten en vruchtensappen
- EFSA: Mogelijk hoge blootstelling, risico ?
- Positieve reactie in DR-CALUX bioassay: ITX is een AhR agonist, net als dioxine
- Activiteit vergelijkbaar met mono-ortho-PCB, 10^6 minder actief dan TCDD



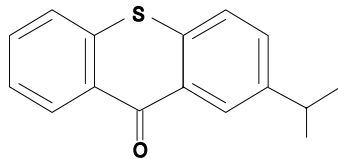
Meten en opsporen op basis van het effect (2)

ITX en TCDD vergeleken

Structurele verwantschap
moleculen (beide AhReceptor
agonist)

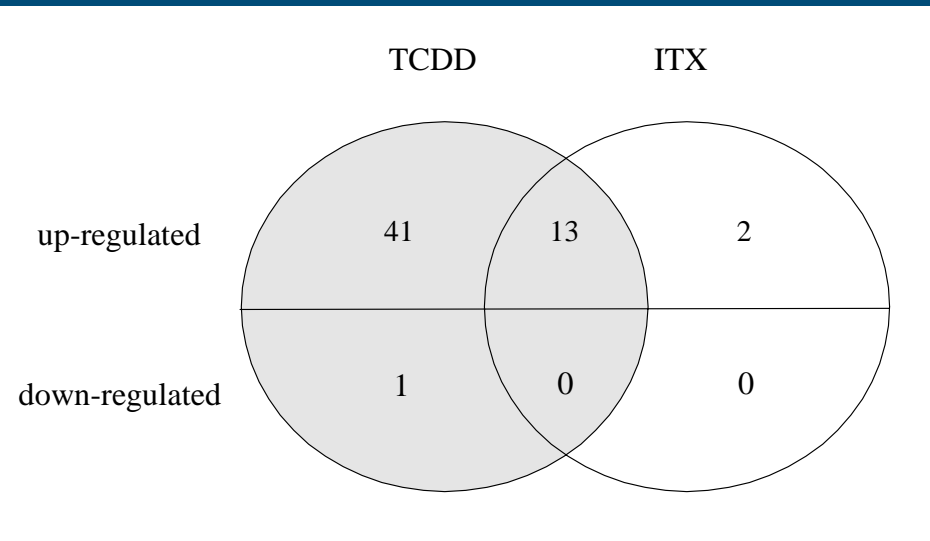


2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)



2-isopropylthioxanthone (ITX)

Overlap in aangeschakelde genen
(na 24 uur blootstelling van H4IIE rat hepatoma
cellen aan 5 μ M ITX en 150 pM TCDD)



Metten en opsporen op basis van het effect (3)

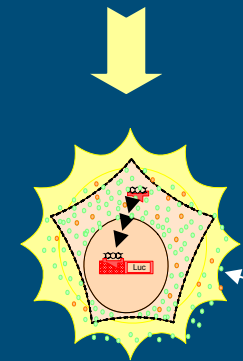
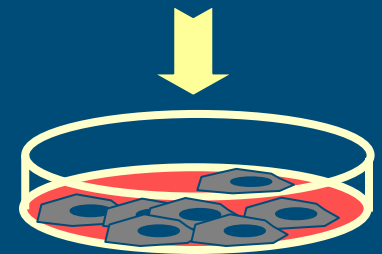
- 2 miljoen liter babyvoeding teruggeroepen
- Productieproces aangepast
- Maximaal 50 microgram ITX / kilo voedingsmiddel toegestaan



Proefdiervervangend onderzoek (1)

Vinden van merker genen via toxicogenomics

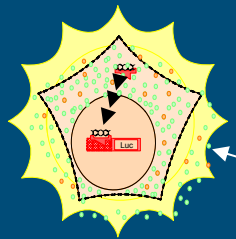
- *Van in vivo*: Dierproeven
 - Fysiologische en genexpressie effecten
- *Via in vitro*: In relevante celcultuur
 - Merker genen specifiek voor effect
- Naar bioassays: reporter genen
 - Genactivatie makkelijk meetbaar
- Voorbeeld: DR-CALUX assay (ratcel met dioxine respons element van P450 gen)



Proefdiervervangend onderzoek (2)

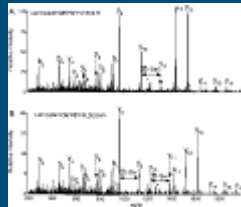
■ Eerst:

- Bioassay (selectieve screeningsmethode)



■ Dan:

- Chemische analyse



- Brede effecten screen d.m.v. genexpressie in blootgestelde cellijn



- Gerichte dierproef



Residue Informer Gene Technology (1)

- Incubeer cellijn met stof voor 1 tot 6 uur: genexpressie
- Amplificeer specifieke merker genen
- Hoeveelheid genexpressie zichtbaar maken op membraan

Nucleic Acid Lateral Flow ImmunoAssay (NALFIA)

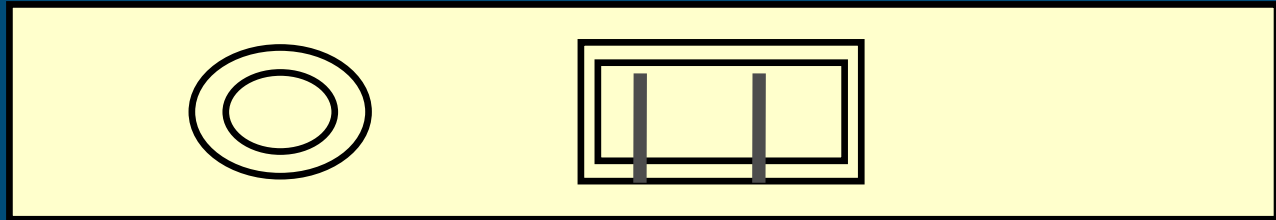


Residue Informer Gene Technology (2)

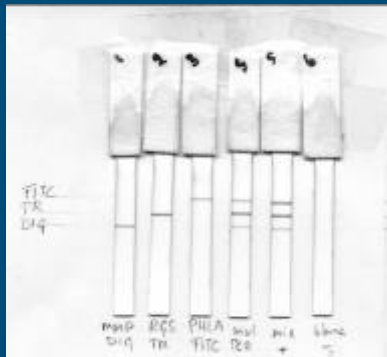
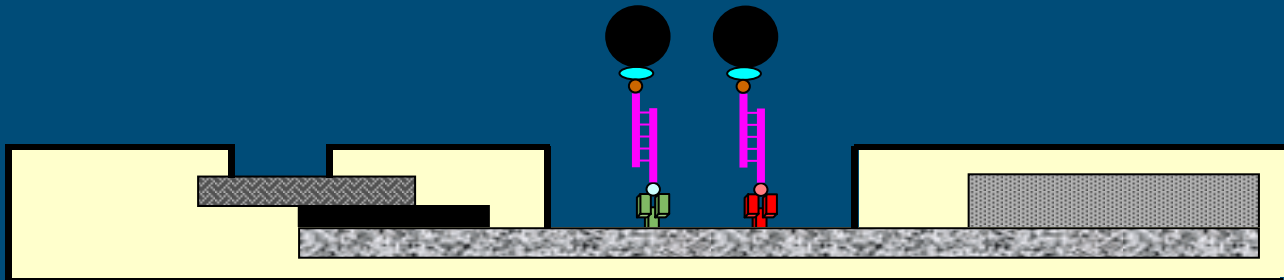
Application window

Reading window

Boven
aanzicht



Zij
aanzicht



Resultaat: binnen één dag activatie van merker genen zichtbaar maken dankzij toxicogenomics en detectietechnologie.

Verder ontwikkelen op microformaat.

Kennisdoorstroming

- KB: ontwikkelen tools voor individuele stoffen:
 - Kennisontwikkeling van de werking van stoffen
 - Nieuwe stoffen testen op schadelijkheid
 - Merkergenen ten behoeve van bioassays / detectieformats
 - Technologie ontwikkeling voor assays en detectie
- WOT: toepassen tools
 - Bioassays (screeningsmethode hormonen en CALUX)
 - Brede screeningsmethoden toepassen op kruidenpreparaten
 - Metabolomics in kaart brengen
 - Transcriptomics effecten
 - Fractioneren en fracties doormeten met transcriptomics
 - Correlatie

Conclusies Toxicogenomics

- REACH wetgeving per 1 juni 2007
 - Dossiers van 8000 bestaande stoffen binnen 11 jaar
- Harmonisatie MRL's
 - Gebaseerd op toxicologische kennis
- Kennis van genexpressie gebruiken voor:
 - Brede screening: effecten van stoffen begrijpen
 - Assay ontwikkeling: meet het effect, niet de stof
 - Dierproef alternatieven ontwikkelen
 - Basis risicobeoordeling en MRL's

Conclusies en ontwikkelingen (1)

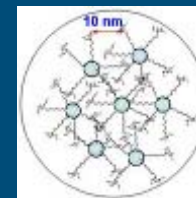
■ Duurzaamheid i.r.t. voedselveiligheid:

- Reststromen
- Energiezuinige productiemethoden
- Verpakkingen



■ Technologische ontwikkelingen

- Nanotechnologie
- Cis-genese, GM-dieren
- Funtional foods



Conclusies en ontwikkelingen (2)

- Voedselveiligheid effectief handhaven:
 - Kennis van het productieproces en handelsstromen
 - Vroege signalering nieuwe risico's: ICT kennis en systemen
 - Toxicologische kennis
 - Gerichte monitoring
 - Risicogestuurde monsternamen
 - Snellere, goedkopere multimethoden ontwikkelen



Bedankt voor uw aandacht

© Wageningen UR

