

QSAR er måske forsøgsdyrenes endeligt

ANDERS PERMIN • DYRLÆGE,
PH.D. OG FREELANCEJOURNALIST

I Danmark bruges der årligt omkring 350.000 forsøgsdyr. Det er fortrinsvis mus og rotter, der anvendes, men der udføres også forsøg på en del fisk og svin. Omkring to tredjedele af forsøgsdyrene bruges til forskning og undervisning på højere læreanstalter, og den sidste tredjedel bruges i industrien til blandt andet godkendelse af nye produkter.

Brugen af forsøgsdyr er kontroversielt. Derfor har en række organisationer gennem årene været og er stærkt imod brugen af dyreforsøg. Protesterne førte allerede i 1959 til formuleringen af de »tre R'er« (Russell og Burch, 1959), der står for:

- Replacement (udskiftning): Refererer til den foretrukne brug af ikke-animalske metoder i forhold til dyr, når det er muligt at opnå de samme videnskabelige resultater.
- Reduction (reduktion): Henviser til metoder, hvor forskerne får mulighed for at opnå sammenlignelige oplysninger fra færre dyr, eller for at få flere oplysninger fra det samme antal dyr.
- Refinement (forfining): Henviser til metoder, der lindrer eller vil mindske eventuel smerte, lidelse eller angst og forbedrer dyrevelfærd for dyrene, der benyttes.

Specielt det første »R« - Replacement - er interessant med den udvikling, der foregår for tiden. Udviklingen er her gået

QSAR er et akronym for Quantitative Structure Activity Relationship(s) - og meget tyder på, at metoden, der baseres på computerbaserede forudsigelser, kommer til at erstatte dyreforsøg

meget hurtigt ikke mindst hjulpet frem af en ny lovgivning inden for kosmetikområdet, hvor dyreforsøg helt skal udfases ved udviklingen af nye produkter. Dette har også direkte og indirekte fået EU-kommissionen til at vedtage regler i kemikalieområdet, som også lægger vægt på brug af andre metoder end dyreforsøg til at evaluere sikkerheden af kemikalier (REACH-lovgivningen fra 2007).

Også indenfor lægemiddelområdet er der sat et stort arbejde i gang med at formindske brugen af forsøgsdyr. Således arbejder Lægemiddelstyrelsen i Danmark for at minimere antallet af dyreforsøg i medicinske forsøg, og de gik i 2010 i gang med at revidere standarderne for, hvordan lægemidler skal tjekkes og testes.

QSAR

En af de alternative metoder til dyreforsøg er QSAR. QSAR er et akronym for Quantitative Structure Activity Relationship(s) og er en metode, hvorved man ved hjælp af computermodeller prøver at beskrive strukturaktivitetsrelationerne på en kvantitativ måde af kemiske molekyler - uanset om det er til kosmetik, kemikalier eller lægemidler.

Førhen har man brugt betegnelsen SAR i stedet for QSAR. Så spørgsmålet er, hvad der er forskellen på SAR og QSAR?

- SAR er en lille gruppe af meget strukturelt ens molekyler, hvor det kun er den

funktionelle gruppe på et molekyle, der måske bliver skiftet ud. Og så kan man se, hvordan SAR'en – dvs. aktiviteten – ændrer sig, alt efter hvilken funktionel gruppe, man tilføjer på forskellige steder af molekylet. QSAR er en mere kvantitativ metode, hvor det ikke nødvendigvis behøver at være strukturelle ens molekyler. Der kan også være strukturelle ens molekyler i form af mekanismer – fx toksikologiske mekanismer. SAR-metoden er mere orienteret mod medicinal/pharma, hvorimod QSAR-metoden kan benyttes mere bredt.

Det siger Jane Dannow Dyekjær, der er ekspert i computermodellering af kemiske forbindelser. Hun er ph.d. i Computational Chemistry og udarbejder matematiske modeller for, hvordan man fx kan forudsige forskellige toksikologiske endpoints ud fra molekylestruktur.

Hvad er forbindelsen mellem QSAR og toksikologi?

- Man kan bruge QSAR til at bestemme alle toksikologiske endpoints. I teorien kan alle endpoints bestemmes, men det kommer dog også an på, hvilke typer af eksperimentelle data man har til rådighed.

Det behøver ikke at være tale om dyreforsøg?

- Nej, man kan også benytte *in vitro* forsøg. Man kan altså benytte *in vitro* testresultater til at indgå i en *in silico* computermodel eller i en QSAR-beregning af endpoints.

Så vi behøver ikke at benytte dyreforsøg i fremtiden?

- Jo, men antallet af dyreforsøg kan minimeres ved at benytte QSAR. QSAR er et relativt nyt redskab, og det kan derfor ikke forudsige alle endpoints. Og når ens matematiske model ikke kan det, må man nødvendigvis lave et dyreforsøg. For at QSAR-modellen bliver bedre, og for at man kan udvikle fra flere og flere endpoints, kræves der flere eksperimentelle data, og desuden er det ikke alt, der endnu kan udvikles *in vitro*.

Godt alternativ

I dag har man kendskab til ca. 100.000

kemikalier, og ifølge Jane Dannow Dyekjær er det langt fra alle 100.000 kemikaliers toksicitet, man kender til bunds. Forude venter derfor stadigvæk et meget stort antal dyreforsøg. QSAR er imidlertid et godt alternativ til dyreforsøg i denne sammenhæng.

- Der er ikke nogen egentlige begrænsninger for QSAR, da man kan udarbejde modeller for mange forskellige undersøgelsesområder. Det kommer mere an på, hvilke typer af eksperimentelle data – og hvor mange data – man har til rådighed, eftersom man ikke kun kan nøjes med at se på den kemiske struktur af et stof. Man skal også have nogle eksperimentelle data at verificere med, siger Jane Dannow Dyekjær og tilføjer, at det ikke er tilstrækkeligt kun at undersøge strukturen alene.

- Man skal også have eksperimentelle data inkluderet, således at man kan foretage en verifikation. Så selvom QSAR er et stærkt redskab, så har det absolut også sine begrænsninger.

*Der findes også andre softwareprogrammer fx DEREK (Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge). Med det program er det tilstrækkeligt kun at undersøge selve strukturen uden at indføre *in vitro* data. Hvad er så forskellen på DEREK og et QSAR redskab?*

- DEREK er baseret på eksisterende forsøgsdata (såvel *in vitro* som dyreforsøg), som man har samlet i en database. Man udarbejder ikke beregninger her versus QSAR-modellerne, hvor man foretager beregninger ud fra den model, man udvikler. Så her ser man på 2D strukturen og benytter sig af en »structure alert« funktion. Hvis et molekyle fx har en amino-gruppe på en benzenring, så går denne »structure alert« funktion ind og adviserer om, at molekylet fx kunne være potentielt mutagent. I QSAR-programmer sammenligner man derimod strukturer over forskellige klasser og molekyler – man ser på, hvor ens strukturerne er. Så der er stor forskel på de to modeller.

Hvad skal man have af faglig baggrund for at kunne arbejde med QSAR?

- Man kan have en baggrund indenfor Computational Chemistry – dvs. modelle-

Betegnelsen forsøgsdyr dækker over dyr, der benyttes til forskning eller undervisning på højere læreanstalter og i industrien. For at et dyr skal gå ind under den danske forsøgsdyrslovgivning, skal det være et hvirveldyr, altså et dyr med rygsgøjle. Det vil sige, at fx fisk og lampretter går ind under betegnelsen forsøgsdyr, hvorimod blæksprutter og insekter ikke er inkluderet.

Et dyreforsøg er kendetegnet ved, at dyret udsættes for lidelse, der som minimum modsvarer et stik med en kanyle – det såkaldte kanylekriterium. Brug af forsøgsdyr skal godkendes hos Dyreforsøgstilsynet, til hvem brugere af forsøgsdyr også årligt rapporterer tilbage. Både brugen, metoder og opstaldningsforhold skal godkendes. Dyreforsøgstilsynet hører under Fødevareministeriet.

ring samt kemi og toksikologi. Især organisk kemi er vigtig. Så dyrlæger kan absolut lære at bruge QSAR.

Hvilke kemikalier kan man bruge QSAR på?

- Man kan bruge QSAR på organiske kemikalier. QSAR kan også benyttes på de uorganiske kemikalier, der er mere udfordrende at arbejde med, eftersom disse fx ofte kan være ioniske og ikke så testet som de organiske kemikalier. Endvidere kan QSAR anvendes på alle små molekyler.

Hvor er vi i dag med hensyn til anvendeligheden af QSAR og udfasningen af dyreforsøg?

- Man er godt på vej i dag, og viljen er der. OECDs QSAR Tool box, som jeg synes, er det bedste redskab på markedet pt., er ikke fejlfrit, langt fra, men man arbejder på fejlretningen samt med at få Tool box'en sammenkørt med REACH. I REACH-lovgivningen nævnes QSAR specifikt som et redskab, man skal benytte, førend dyreforsøg kan anvendes.

Hvad med lovgivningen indenfor hhv. fødevarer, kosmetik og lægemidler – er der samme progressive holdning her som i forbindelse med REACH-lovgivningen?

- På kosmetikområdet må man i Europa ikke foretage dyreforsøg, men skal anvende QSAR eller *in vitro* forsøg. På lægemiddelområdet anvendes stadig mange dyreforsøg.

Hvad er tidshorisonten, før vi har et helt brugbart QSAR-redskab, der i store stræk kan afløse dyreforsøg?

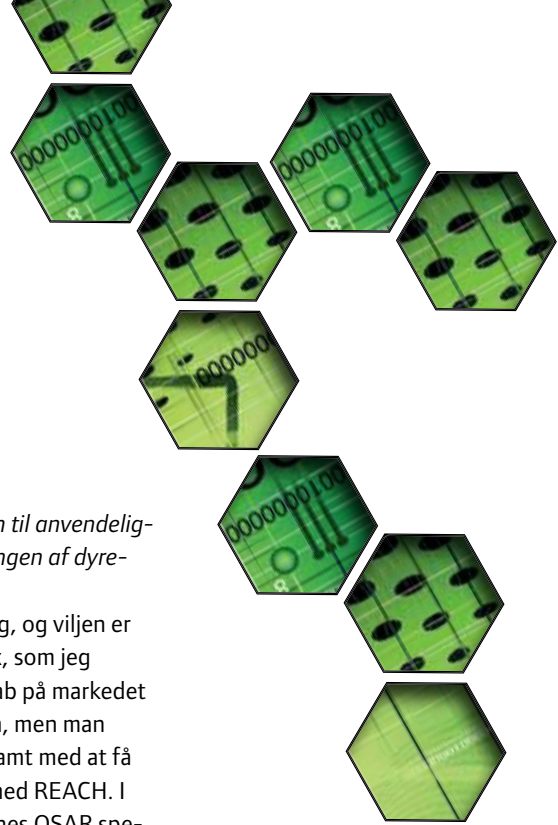
- Et forsigtigt skøn er 10 år – måske mere – måske mindre. OECDs QSAR-program er kun to år gammelt, og de nye lovgivninger presser på en færdiggørelse af softwareprogrammet, så alt andet lige er

der et stort incitament til at få gode redskaber på markedet.

Dyrlæger har med deres dybe kemiske viden absolut forudsætningerne for at lave QSAR.

Konklusion

Dyreforsøg er på vej ud i den udstrækning, det er muligt og vil fremover blive erstattet af *in vitro*-forsøg og matematiske modeller (QSAR). Dyrlæger har med deres laboratoriekendskab og kemiske baggrund absolut mulighed for at involvere sig i denne spændende udvikling. ■



Er du også på udkig efter et sted at annoncere?

Du kan annoncere produkter, stillinger og kurser i Dansk Veterinærtidsskrift.

Kontakt Jette Jepsen på telefon 38 71 08 88