



Foto: Steen Dragø Andersen

QSAR er måske forsøgsdyrenes endeligt

QSAR er et akronym for Quantitative Structure Activity Relation(s) - og meget tyder på, at metoden, der baserer sig på computerbaserede forudsigelser, kommer til at erstatte dyreforsøg specielt i det regulatoriske område.

Af vicedirektør Anders Permin, DTU Food

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. Mere end 3/4 af dyrene bruges til forskning på universiteter og i industri, og her indgår QSAR langt hen ad vejen, men kun få af de forsøg, som Rådet for Dyreforsøg i dag giver tilladelse til, kan erstattes fuldt ud af QSAR.

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, og giver forskerne 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 mindsker eventuel smerte, lidelse eller angst, og forbedrer velfærden for dyrene, der benyttes.

Specielt det første »R« - Replacement - er interessant. Udviklingen er her gået meget hurtigt ikke mindst hjulpet frem af

■ Forsøgsdyr

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 rygsøjle. Dvs. at f.eks. 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 Justitsministeriet.

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

Også inden for lægemiddelområdet er der sat et stort arbejde i gang med at formindske brugen af forsøgsdyr. Lægemiddelsty-

relsen i Danmark arbejder for at minimere antallet af dyreforsøg i medicinske forsøg. I 2010 gik de 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 Relation(s). En metode, hvormed man vha. computermodeller kvantitativt prøver at beskrive strukturaktivitetsrelationerne for kemiske molekyler. Det gælder både for kosmetik, kemikalier eller lægemidler.

Tidligere brugte man betegnelsen SAR i stedet for 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. Derved 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. Stofferne behøver ikke nødvendigvis at være strukturelle ens molekyler. Men der kan også være strukturelle ens molekyler i form af mekanismer – f.eks. 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 har en ph.d. i Computational Chemistry og udarbejder matematiske modeller for, hvordan man f.eks. kan forudsige forskellige toksikologiske endpoints ud fra molekylstruktur.



Hvad er forbindelsen mellem QSAR og toksikologi?

- Man kan bruge QSAR til at bestemme mange 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?

- Joh, men antallet af dyreforsøg kan minimeres ved at benytte QSAR. QSAR er et relativt nyt redskab, og det kan derfor ►



Kan du se forskellen? Det kan vi heller ikke.

DFA

INSTRUMENTS

I DFA markerer vi navneskiftet med attraktive priser på et udvalg af vores mest populære modeller.

Læs mere på www.dfa.dk

Og så alligevel! Sanyo er blevet medlem af Panasonic Group og produkterne skifter navn til Panasonic.

Der ændres ikke på den europæiske salgs- og serviceorganisation, så i DFA kan vi forsat fremover tilbyde bedste priser samt optimal support.

Vores vision om at designe og producere de bedste biomedicinske produkter er i den nye organisation yderligere forstærket.

Panasonic

det nye navn for **Sanyo**

endnu ikke forudsige alle endpoints. Og når ens matematiske model ikke kan det, må man nødvendigvis lave et dyreforsøg. For at forbedre QSAR-modellen kræves der flere eksperimentelle data. Dertil er det endnu ikke alt, der kan udvikles *in vitro*.

Godt alternativ

I dag har man kendskab til ca. 100.000 kemikalier. Ifølge Jane Dannow Dyekjær er det langt fra alle 100.000 kemikaliers toksicitet, man kender til bunds. Foran venter derfor stadigvæk et meget stort antal dyreforsøg. QSAR er imidlertid et godt alternativ til dyreforsøg.

- Der er ikke nogle 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, så man kan foretage en verifikation. Så selvom QSAR er et stærkt redskab, så har det absolut også sine begrænsninger.

Der findes også andre softwareprogrammer, f.eks. 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-strukturer og har inddelt forskellige molekyler i en række klasser og benytter sig af en »structure

alert«-funktion. Hvis et molekyle f.eks. har en aminogruppe på en benzenring, så går »structure alert«-funktionen ind og adviserer om, at molekylet f.eks. kan 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.



Foto: Steen Dragø Andersen

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

- Man skal have en baggrund inden for Computational Chemistry – dvs. modellering samt kemi og toksikologi. Især organisk kemi er vigtig. Så dyrlæger kan absolut lære at bruge QSAR, uden at jeg kender deres baggrund nærmere.

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 f.eks. ofte er ioniske og ikke så testede som de organiske kemikalier. Endvidere kan QSAR anvendes på alle små molekyler. Store, komplekse molekyler må man splitte op i mindre molekyler og derefter udføre en QSAR.

Hvor er vi i dag mht. 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 p.t., 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 inden for 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. Jeg kender ikke til lovgivningen inden for fødevarerområdet.

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 den nye lovgivning presser på for en færdiggørelse af softwareprogrammet, så alt andet lige er der et stort incitament til at få gode redskaber på markedet.

E-mail-adresse

Anders Permin: aper@food.dtu.dk

Pipettecenteret

Kalibrering og service af alle fabrikater pipetter.

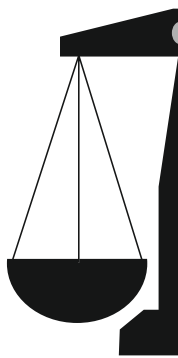
Vi kalibrerer både ved indsendelse eller på kundens adresse.

Salg af pipetter og laboratorie varer.



Pipettecenteret

Skovkanten 41 · 4700 Næstved
Tlf. 55 73 62 05 · Mobil 30 33 32 49
Email. nielslindgaard@stofanet.dk
www.pipettecenteret.dk



Pipetteringsrobotter

PCR-RealTime PCR

Automatisering

HPLC-GC-Glas

ELISA-læser-vasker



3 års garanti på Instrumenter!



Scanlab

Vind en iPad på C3-013

www.lat-int.com, tlf 70237740