

Kemikalier

J.nr.

Ref.

Den 19. juni 2008

Annoncering af tilskudsmidler – udvikling af computermodeller (Q)SARs

Formålet med tilskudsmidlerne er at sikre videreudvikling af computermodeller til brug for fare- og risikovurdering af kemikalier. Dette skal bidrage til at fremme substitution af problematiske kemiske stoffer med mindre skadelige alternativer og i øvrigt styrke dansk indflydelse på den fremtidige brug af alternative metoder til kemikalievurdering i REACH.

Miljøstyrelsen har igennem en årrække arbejdet med udviklingen og brugen af computermodeller – de såkaldte (Q)SAR-modeller - til forudsigelse af kemiske stoffers egenskaber. En SAR eller QSAR samlet benævnt (Q)SARs – (Quantitative) Structure Activity Relationships – er en relation mellem kemiske stoffers strukturegenskaber og en given anden egenskab. For SAR er relationen kvalitativ, og for QSAR indgår kvantitative beregninger.

Den modellerede egenskab kan for eksempel være en fysisk-kemisk egenskab eller en biologisk aktivitet, herunder evnen til at forårsage skadelige effekter. Den grundlæggende hypotese for modellerne er, at kemiske stoffer med lignende struktur vil have lignende egenskaber. Kender man de kemiske strukturegenskaber, der har betydning for den egenskab man forsøger at modellere, eksempelvis en specifik aktivitet på et biologisk system, giver det mulighed for at forudsige denne biologiske aktivitet for stoffer, hvor man ikke har eksperimentelle forsøgsdata. På den måde kan man derfor udnytte eksisterende eksperimentelle data på nogle stoffer til at forudsige effekterne for ikke undersøgte andre stoffer med lignende kemisk struktur.

Det betyder at anvendelse af (Q)SAR-modeller har et stort potentiale i forhold til at øge mængden af information for et givet stof (inklusive informationer om f.eks. nedbrydningsprodukter), minimere brugen af forsøgsdyr til undersøgelse af kemiske stoffers egenskaber og til prioritering af indsatsen både i relation til testning og regulering. Dermed spares både tid og penge for virksomheder og myndigheder.

Miljøstyrelsens arbejde, som siden maj 2004 er overført til Fødevareinstituttet, DTU, har ført til opbygning af en database, der indeholder forudsigelser fra mere end 70 modeller for omkring 170.000 organiske kemiske stoffer. Databasen giver ved opslag en "(Q)SAR-profil" for et stof – altså en samlet oversigt over forudsigelser fra alle inkluderede modeller, der dækker fysisk-kemiske egenskaber, nedbrydning, økotoksicitet, toksicitet m.m., og dermed et billede af stoffets iboende egenskaber.

Databasen anvendes af Miljøstyrelsen og Fødevareinstituttet i mange sammenhænge til at udfylde "datahuller", hvor der ikke er eksperimentelle data fra dyrestudier og andre tests, eller hvor (Q)SAR kan give ekstra information udover de eksperimentelle testresultater. Arbejdet med databasen er internationalt anerkendt, og databasen med forudsigelserne fra de validerede (Q)SAR-modeller er blevet lagt på ECB's (European Chemicals Bureau), Miljøstyrelsens og Fødevareinstituttets hjemmesider (databasen findes for eksempel her: <http://130.226.165.14/index.html>), ligesom den indgår i OECD's prototypeudgave af en "værktøjskasse" for (Q)SAR-modeller.¹

¹ OECD (Q)SAR-værktøjskassen er et værktøj til at forudsige effekter af stoffer i tilfælde, hvor eksperimentelle resultater ikke findes. Værktøjskassen anvender både (Q)SARs og mere simple metoder som gruppering af stoffer efter struktur-lighed og ensartede mekanismer. Værktøjskassen stilles gratis til rådighed for industrien, myndigheder og andre interesserede via internettet: http://www.oecd.org/document/23/0,3343,en_2649_37465_33957015_1_1_1_37465_00.html

Der er altså stor forståelse for anvendelsesmulighederne for (Q)SARmodeller og deres forudsigelser i både OECD og EU, og i begge fora er der sat en række større (Q)SAR-aktiviteter i gang. Samtidig er EU's nye kemikaliregulering, REACH, trådt i kraft den 1. juni 2007, hvori der er indbygget incitament til at bruge alternative metoder. Her er det et krav at man bruger al tilgængelig viden om stofferne bl.a. (Q)SAR data, inden eventuelle dyreforsøg igangsættes.

Under REACH vil der blandt andet være fokus på stoffer, som er kræftfremkaldende, kan ændre arveanlæg-gene (er mutagene), skade reproduktionen eller som er hormonforstyrrende. Der findes allerede gode (Q)SAR modeller til forudsigelse af kræftfremkaldende og mutagene stoffer, mens det er sværere at forudsige skader på reproduktionen og hormonforstyrrende effekter, fordi så mange forskellige mekanismer kan ligge til grund for disse effekter. De hormonforstyrrende stoffer har både internationalt og i Danmark stor politisk be-vågenhed, og specielt stoffer med anti-androgene stoffer er søgelyset når det gælder effekter på den hanlige kønsudvikling. Der er derfor et stort behov for videreudvikling af modeller på dette område.

Selvom der internationalt er fokus på at anvende alternative metoder til dyreforsøg som grundlag for regule-ring af kemiske stoffer, er der stadig visse barrierer for den regulatoriske accept. En af de største af disse barrierer er at modellerne ofte kun forudsiger effekter af "moderstoffet", men ikke af de omdannelsesproduk-ter, som stoffet omdannes til i kroppen. En af hovedomdannelsesvejene i kroppen skyldes de såkaldte cy-tochrom p450 enzymer som findes først og fremmest i leveren. Et specielt af disse cyt P450 enzymer står for omdannelse af mange kemiske stoffer til reaktive mellemprodukter, som er specielt toksiske, fordi de bin-der sig til proteiner og /el. DNA (arvematerialet). Der er derfor et stort behov for udvikling af pålidelige model-ler, der kan forudsige om kemiske stoffers metabolisering (omdannelse) specielt sker v.h.a. dette specifikke cyt P450 enzym. Man vil nemlig dermed få et redskab til at kunne forudsige om de omdannelsesprodukter (metabolitter), der dannes pga. kemiske stoffers enzymatiske omdannelse i kroppen med stor sandsynlighed vil have specielt toksiske egenskaber.

Med henblik på at understøtte anvendelsen af computermodeller ((Q)SARs) i det fremtidige REACH arbejde ønskes de eksisterende modeller udbygget. Modeller for hormonforstyrrende egenskaber i form af anti-androgene effekter og modeller der kan forudsige metabolisering (omdannelse) af kemiske stoffer i leveren via Cytochrom P450-enzymet vil blive prioriteret. Andre projekter, som supplerer eller forbedrer eksisterende modeller vil også blive taget i betragtning.

I alle tilfælde vil der blive lagt vægt på, at resultatet fra modelforudsigelserne kan indgå i den danske (Q)SAR-database og OECD's QSAR-værktøjskasse (OECD QSAR Toolbox).