

## **Framtidens kemikalietestmetoder – bättre kemikaliesäkerhet utan djurtester**

Varje år används 400 miljoner ton kemikalier i världen och kemikalieanvändningen bara ökar. Dagligen utsätts vi människor – och miljön – för en cocktail av kemikalier som det inte finns tillräckligt med information om för att göra en heltäckande riskbedömning. EU:s nya kemikalielagstiftning, REACH, ger heller inte tillräckligt skydd för vare sig människor eller miljön.

I USA pågår ett intensivt arbete under samlingsnamnet Tox21, för att ersätta djurförsöken med snabbare, billigare och mer relevanta testsystem. Representanter för amerikanska myndigheter har uttalat att de tror att de flesta djurförsök inom kemikalieområdet skulle kunna ersättas inom 15-20 år. Liknande projekt har påbörjats inom EU i mindre skala. Ändå verkar svenska myndigheter, beslutsfattare och forskningsfinansiärer inte ha särskilt mycket kunskap om de internationella framstegen på detta område.

### **Djurtester är otillräckliga**

Det är ett stort problem, inte bara ur etiskt perspektiv, att riskbedömningen av kemikalier främst baseras på djurförsök. Djurtester är dyra och vissa tar flera år att genomföra. Testkapaciteten i hela världen räcker inte till för att med djurtester göra grundläggande riskvärdering av alla kemikalier som omfattas av registreringskraven i REACH – det skulle ta flera decennier.

En annan aspekt är att djurtester som underlag för riskbedömning allt mer ifrågasätts. Djurtesterna är helt enkelt inte tillräckligt bra på att förutsäga de risker som kemikalierna kan medföra för människors hälsa. Små skillnader i t ex kinetik, metabolism, hormonsystem, receptorer, organfysiologi mm kan leda till stora skillnader i respons mellan olika arter efter exponering av kemikalier.

Ett högaktuellt problemområde är hormonstörande ämnen, där det inte finns några testmetoder idag – vare sig djurtester, celltester eller datorberäkningsmodeller – som med säkerhet kan fastställa om ett ämne innebär en risk för människor. Ändå pågår diskussioner om att föra in kriterier för hormonstörande ämnen (dvs ställa krav på sådana tester) för vissa kemikalier inom ramen för REACH.

### **REACH behöver anpassas**

Många företag använder redan idag en kombination av in vitro-, in silico-, in chemico- och omicsmetoder för att begränsa och ibland helt ersätta djurförsök. Det syntes t ex i utvärderingen efter första deadline för registrering i REACH. Många metoder som ännu inte är godkända och

införda i EU:s förordning om testmetoder används som ”weight-of-evidence” vid registrering för att visa att djurförsöken inte behövs.

Idag finns t ex en ”toolbox”(“verktygslåda”) av nya, djurfria tester som kan användas för att bedöma risk för allergi, som tagits fram inom ramen för EU-projektet Sens-it-iv. En av metoderna i verktygslådan är en genomikbaserad testmetod, GARD, som utvecklats vid Lunds universitet med anslag bl a från Forska Utan Djurförsök. Det kommer att ta några år att få metoderna godkända för användning inom t ex REACH. Men verktygen används redan av företag för att göra riskbedömningar och vid registrering av kemikalier i REACH. Registranterna har dock upptäckt att det inte är helt lätt att använda data genererade från nya testmetoder och integrerade testsystem i REACH. Det är betydligt lättare att registrera djurtestdata.

Forska Utan Djurförsök anser att regelverket bör ses över för att försäkra sig om att nya metoder lättare kan användas vid registrering av kemikalier och därmed begränsa djurförsöken till ett minimum.

### **EU-kommissionen om framsteg i arbetet med att utveckla djurfria tester**

Att utvecklingen av nya metoder går snabbt framgår t ex av EU-kommissionens årliga rapporter om framstegen när det gäller att ersätta kosmetikatester på djur. I ett pressmeddelande i september 2011, konstateras att även om det inte fullt ut finns alternativ så har det utvecklats flera ”verktygslådor” med testmetoder som kan användas och förbättras tills målet – att ersätta alla djurförsök – kan uppnås. Man konstaterar också att forskningen inte bara reducerat antalet djur, utan även bidragit till bättre vetenskap och främjat konsumentssäkerheten. Citat ur ett pressmeddelande om rapporten finns i slutet av denna skrivelse.

### **”Pathway-baserade” tester – lika banbrytande som kartläggningen av människans genom**

Att utveckla nya testmetoder utifrån identifierade relevanta biologiska ”pathways” (de biologiska förlopp som kan leda till funktionsförändringar eller celldöd, dvs de händelsekedjor som leder till skador eller sjukdom) är grunden i en stor satsning som innebär ett paradigmskifte inom kemikalietestning.

Arbetet satte fart i USA efter en rapport som presenterades av amerikanska National Academy of Sciences 2007: ”Toxicity Testing in the 21st Century – a vision and a strategy” (Tox21). Året därefter skrev flera amerikanska myndigheter, bl a USA:s miljöskyddsmyndighet EPA, ett avtal om att samarbeta för att utveckla nya testmetoder i linje med förslaget i rapporten. Så här presenteras projektet av National Toxicology Program, NTP:

“NTP’s Vision for the 21st Century Tox support the evolution of toxicology from a predominantly observational science at the level of disease-specific models to a predominantly predictive science focused upon a broad array of target specific, mechanism-based, biological observations”.

Den nya strategin innebär att man identifierar ”pathways” och mekanismerna bakom toxiska reaktioner. Därefter utvecklas och används en kombination av moderna metoder såsom

cellbaserade tester, kemiska analysmetoder, datorbaserade modeller och genomik för att utvärdera kemikaliers risker. Testerna sker storskaligt i automatiserade system med robotar som utför testerna. Det gör det möjligt att testa betydligt fler kemikalier och blandningar, i betydligt fler testsystem till en bråkdel av tiden och kostnaderna för att utföra djurförsök. En robot kan genomföra lika mycket testarbete under en vecka som en människa hinner med på ett år för hand. En viktig aspekt är att huvudsakligen mänskliga celler och vävnadssystem används, vilket medför att det stora problemet med artskillnader undanröjs. Än så länge är de här nya metoderna under utveckling.

De automatiserade testsystemen kommer göra det möjligt att testa ämnena i betydligt fler dosintervaller, vilket är oerhört betydelsefullt när den kombinerade effekten av en blandning av kemikalier ska uppskattas genom olika beräkningsmodeller.

Att identifiera biologiska ”pathways” som är involverade i toxiska reaktioner bedöms av många forskare som lika banbrytande som kartläggningen av människans genom. Ett internationellt projekt, liknande HUGO-projektet, för att kartlägga ”pathways” skulle kunna ge nya möjligheter att både förebygga skador från kemikalier och att förebygga och behandla sjukdomar.

I september 2011 beviljade amerikanska NIH sex miljoner dollar till det amerikanska centret för alternativ till djurtester, CAAT, vid Johns Hopkins-universitetet, för att kartlägga ”pathways of toxicity”, PoT, i projektet *Mapping The Human Toxome By Systems Toxicology*. I projektet deltar även myndigheter och andra universitet. I ett första steg ska man kartlägga ”pathways” för hormonstörande effekter.

## **Tox21 i EU: SEURAT**

SEURAT, som startats under 2011, kan betecknas som EU:s mer småskaliga version av amerikanska Tox21. SEURAT står för Substance Evaluation Ultimately Replacing Animal Testing. 70 forskargrupper samarbetar i de sex olika forskningsprojekt som ingår i första etappen, SEURAT-1, vars mål är att ta fram nya, pathways-baserade metoder för att utvärdera risker vid långvarig exponering av kemikalier.

Inom projektet utvecklas konceptet, en långsiktig forskningsstrategi och en ny definition för negativ påverkan (engelskans ”adversity”) inom toxikologin, för att sedan ta fram nya metoder som förväntas vara mer prediktiva än dagens djurtester. Forskningen inom projektet förväntas ge utvecklingen en skjuts framåt även inom t ex individanpassad medicin och utveckling av nya diagnos- och behandlingsmetoder för sjukdomar.

## **”Nya testmetoder kan ersätta djurförsöken redan om 15-20 år”**

I augusti 2011 hölls the 8th World Congress on Alternatives, i Montreal, Kanada, med över 800 deltagare från företag, myndigheter, forskningsinstitutioner och organisation. Fler än 200 vetenskapliga föreläsningar hölls och över 600 postrar presenterades. De amerikanska Tox-21-relaterade projekten och inte minst Human Toxicology Projects, ett konsortium av partners som gemensamt arbetar för att identifiera och använda ”pathways” i toxikologisk riskbedömning, hade en framträdande plats på kongressen.

Företrädare för olika amerikanska myndigheter framförde vid upprepade tillfällen att de kommer att ha helt nya testmetoder klara inom 15-20 år. De räknar med att i stort sett kunna ersätta djurförsöken och samtidigt få ett mer relevant underlag för riskbedömning. De poängterade också att det troligen redan finns tillräckligt med kunskap om olika kemiska ämnens påverkan på människor hos företagen, för att kunna ta fram den kunskap och de testmetoder som saknas. Men för att detta ska kunna ske krävs ett ökat samarbete och koordination av forsknings- och utvecklingsinsatserna.

De stora framstegen inom utvecklingen av nya toxikologiska testmetoder betonades av en av konferensens huvudarrangörer, Herman Koeters (tidigare chef för EU:s livsmedelsmyndighet EFSA och dessförinnan chef för OECD:s kemikalietestprogram) som i sitt avslutningstal inkluderade en förhoppning om att alla regulatoriska djurtestkrav är borta om 15 år.

## Var står Sverige?

De internationella satsningarna på ”pathways-baserade” testmetoder verkar nästan ha gått svenska myndigheter och forskare förbi, även om intresset långsamt börjar växa.

Forska Utan Djurförsök anser att det borde vara självklart att ansvariga myndigheter, beslutsfattare och forskningsfinansiärer i Sverige är uppdaterade om utvecklingen inom området och att Sveriges forskningssatsningar kemikalier är framtidsorienterade. I Sverige finns forskare som skulle kunna bidra i arbetet med att identifiera de ”pathways” som är involverade i toxiska reaktioner på kemikalier.

## Förslag från Forska Utan Djurförsök

1. KemI, andra ansvariga myndigheter och forskningsfinansiärer bör noga följa arbetet som pågår internationellt för att få fram djurfria ”pathways-baserade” och integrerade testmetoder.
2. Strategier för svenska forsknings- och utvecklingsinsatser inom riskbedömning av kemikalier bör tas fram, med hänsyn taget till information inhämtad enligt ovan. En sådan satsning bör ingå i kommande forskningsproposition.
3. Strategier bör tas fram för att se till att den kunskap om kemikalier och påverkan på människor som finns på svenska företag, myndigheter och universitet kan komma till användning i arbetet med att ta fram ”pathways-baserade” testmetoder.
4. Ansvariga myndigheter bör utarbeta förslag till hur de nya teststrategierna kan integreras i det regulatoriska systemet (t ex REACH, förordningen om klassificering och märkning samt i växtskydds- och biocidförordningarna och andra regelverk på EU-nivå).
5. Forska Utan Djurförsök anser att Sverige behöver ett 3R-center, bl a för att se till att de krav som ställs på medlemsländerna i EU:s nya djurförsöksdirektiv uppfylls och för att förstärka och effektivisera arbetet med alternativ till djurförsök. I uppdraget bör bl a ingå

att ta fram prioriteringar och strategier och att se till att olika myndigheters behov tillgodoses och kunskap används.

## Mer information

Om Tox 21: <http://www.forskautandjurforsok.se/forskarrummet/hitta-alternativ/tox21--framtidens-testmetoder.php>

Om SEURAT: <http://www.seurat-1.eu/>

Uppdaterad information om nya testmetoder finns i årliga rapporter från EU-projektet AXLR8, vars uppgift är att bevaka och rapportera framsteg inom projekt för att ersätta djurförsök. Vid AXLR8:s årliga workshop tas också fram handlingsplaner för att utvecklingen av nya testmetoder ska påskyndas. AXLR8:s senaste rapport (november 2011) finns här: <http://axlr8.eu/>

Om REACH och djurtestkraven som redan idag kommer att resultera i att miljontals djur kommer att användas för att testa kemikalier de närmaste åren:

[www.forskautandjurforsok.se/djurforsok/exempel-pa-djurforsok/kemikalietester/](http://www.forskautandjurforsok.se/djurforsok/exempel-pa-djurforsok/kemikalietester/)

Om testmetoder och kostnader för djurförsök:

[www.forskautandjurforsok.se/djurforsok/djurtester-hur-gar-de-till/index.php](http://www.forskautandjurforsok.se/djurforsok/djurtester-hur-gar-de-till/index.php)

Pressmeddelande från 20 september 2011 om stöd från NIH till CAAT för att bli kartlägga "pathways" för hormonstörande effekter av kemikalier:

<http://altweb.jhsph.edu/news/current/caatnihgrant.html>

Ur EU-kommissionens pressmeddelande om framsteg i arbetet med att ta fram djurfria testmetoder för kosmetika:

The report is based on the findings of scientific experts who have been assessing the availability of alternative methods and prospects for the future. While full replacement is not possible, there is potential for partial replacement strategies and developing a 'toolbox' of test methods to be improved until the goal can be reached.

Health and Consumer Commissioner, John Dalli said "Over the last 20 years more than 200 million euros has been dedicated to research in this area in the EU and the commitment to finding alternatives to animal testing continues both in Europe and worldwide. This research and development has not only reduced the number of animals used in testing, it is at the same time yielding important results in terms of better science to the benefit of consumer safety."

Validated alternative methods are available for the identification of corrosive substances, skin irritants and severe eye irritants, skin phototoxicity and skin penetration as well as to assess genotoxicity. Significant advances have been made in reducing the number of animals used in tests, for example in relation to acute toxicity.

In relation to the complex endpoints of repeated-dose toxicity (including skin sensitisation

and carcinogenicity), reproductive toxicity and toxicokinetics, the understanding of toxicological processes in the human body has improved significantly over the last decade and continues to do so at an accelerating rate. Advanced methods and approaches hold a lot of promise for the future development of more predictive risk assessment, based on improved understanding of how toxic substances reach the target cells/organs (toxicokinetics) and perturb critical biological pathways. Many alternative methods are under development and there is potential for partial replacement strategies.

Rapporten finns här:

[http://ec.europa.eu/dgs/jrc/index.cfm?id=1410&obj\\_id=13830&dt\\_code=NWS&lang=en](http://ec.europa.eu/dgs/jrc/index.cfm?id=1410&obj_id=13830&dt_code=NWS&lang=en)

Kontakt:

Cecilia Clemedson  
fil dr i neurotoxikologi  
ordförande Forska Utan Djurförsök  
[cecilia@forskautandjurforsok.se](mailto:cecilia@forskautandjurforsok.se)  
070-601 91 89 el 08-749 03 40