

Strategi for QSAR samarbejdet mellem Miljøstyrelsen og DTU Fødevareinstituttet 2017-2020

Visioner

- **Fra udvikling til anvendelse:** Der har gennem en længere årrække været høj fokus på udviklingen af den nye danske QSAR-database, som blev publiceret i november 2015. Databasen anvendes af både virksomheder, myndigheder, universiteter og NGO'er. Kendskabet til databasen skal fortsat øges for at give den maksimale gevinst ift. de resurser, der er anvendt, til udviklingen af databasen. Anvendelsen skal bidrage til en øget beskyttelse for mennesker og miljø ved at øge vores viden om sundheds- og miljøeffekter af kemiske stoffer. Da myndighedernes kemikalievurdering og regulering primært sker på EU niveau skal denne del af indsatsen være målrettet arbejdet i EU og OECD.
- **QSAR-metoder til kemikalievurdering i det 21. århundrede:** Den traditionelle vurdering af kemikalier ved hjælp af dyreforsøg med fokus på uønskede effekter er langsomt under forandring, og der er allerede nu behov for nye typer af oplysninger om kemiske stoffers *virkningsmekanismer og virkemåder* så man kan forudsige deres effekter. Samtidigt er der under REACH og store internationale *in vitro* high-through-put¹ testprogrammer såsom de amerikanske ToxCast/Tox21 og PubChem initiativer kommet mange nye informationer om kemiske stoffers virkningsmekanismer og virkemåder. Dette gør det muligt at udvikle nye modeller og forbedre eksisterende QSAR-modeller, så de bliver bedre til at forudsige, hvordan og hvorfor kemiske stoffer påvirker mennesker og miljøet. Det er vigtigt, at forudsigelser fra sådanne fremadpegende modeller gøres tilgængelige for brugerne af den danske QSAR-database, der skal være et dynamisk værktøj som til stadighed udbygges med relevante forudsigelser.
- **Substitution og grøn omstilling:** Frit tilgængelige QSAR-modeller/databaser kan hurtigt og gratis give vigtige informationer om nye og ikke testede stoffer på et meget tidligt stadie i produktudviklingen og derved være medvirkende til at reducere antallet af nye problemstoffer, der kommer på markedet. Derved kan sådanne modelforudsigelser også medvirke til, at virksomheder undgår at bruge ressourcer på udviklingsarbejde af nye stoffer og produkttyper, hvor det senere viser sig, at de enten ikke kan markedsføres på grund af uønskede effekter over for mennesker og/eller miljøet, eller at de får uønskede effekter, som der så skal gribes ind overfor senere. Proaktiv anvendelse af QSAR-redskaber kan derfor virke forebyggende i kemikaliesikkerhedsarbejdet og være med at fremme den grønne omstilling.

¹ *In vitro* metoder: reagensglasmetoder. High-Through Put metoder: metoder som kan foretages automatiseret så resultater fra mange stoffer kan opnås

Aktiviteter

Der beskrives i det følgende eksempler på aktiviteter, som med fordel kan igangsættes med henblik på at realisere visionerne inden for den fireårige periode. Det er således hverken et udtømmende katalog over relevante projekter eller en fast drejebog over planlagte projekter. Afhængigt af muligheder for finansiering vil en større eller mindre del af aktiviteterne kunne gennemføres inden for perioden. Der arbejdes løbende på at indgå i forskningsprojekter med andre samarbejdspartnere for at øge de samlede aktiviteter.

Fra udvikling til anvendelse

Den nye danske QSAR database er i løbet af kort tid blevet et af de mest anvendte QSAR-værktøjer i verden. Der er dog fortsat behov for en aktiv indsats for at sprede kendskabet til databasen i forhold til de to hovedmålgrupper: Myndigheder og virksomheder. Desuden er der behov for løbende kapacitetsopbygning idet anvendelse og fortolkning af QSAR kræver et vist niveau af ekspertviden. Nedenstående aktiviteter er relevante:

Indarbejdelse af den danske QSAR-database i OECD QSAR Application Toolbox

OECD Toolboxen er et frit tilgængeligt og bredt anvendt QSAR værktøj, hvor den gamle udgave af den danske QSAR-database indgår. Derved er forudsigelserne fra den danske database tilgængelige for alle de mange brugere af OECD Toolboxen. Der er igangsat aktiviteter mhp at opdatere OECD Toolboxen så brugerne kan benytte de til enhver tid liggende forudsigelser i den nye danske database. Aktiviteten vil øge tilgængeligheden og anvendelsen af den danske QSAR-database for både myndigheder og virksomheder samtidig med at den danske QSAR-database kan anvendes integreret sammen med OECD QSAR Toolboxen, som primært anvendes til "read across" (anvendelse af viden fra et kemisk stof til at forudsige effekter for et andet strukturelt beslægtet stof).

Udvikling af ny vejledende liste til selvklassificering af farlige stoffer

Det er nødvendigt at opdatere Miljøstyrelsens eksisterende vejledende liste til selvklassificering da denne liste er baseret på QSAR-forudsigelser fra den tidligere udgave af den danske QSAR-database. Listen hjælper virksomheder med at opfylde deres forpligtigelse til at selvklassificere deres stoffer, særligt i tilfælde hvor der er mangel på troværdige testdata for de stoffer, virksomhederne har ansvaret for at fareklassificere. Listen er lige nu mere relevant end nogensinde tidligere, idet der i den sidste registreringsfrist under REACH i 2018, er særlige bestemmelser for lavtonnagestofferne (1-10 tons per virksomhed per år). Kun hvis QSAR-forudsigelser indikerer, at stofferne er farlige, bliver informationskravene under REACH, bilag VII udløst. Her vil selvklassificeringslisten give en direkte indikation til virksomhederne for, om informationskravene er udløst. Der er igangsat et projekt til opdatering af listen, som forventes publiceret ved udgangen af 2017.

Et muligt myndighedsprojekt efter 2018 er at undersøge, hvor stor en del af de REACH registrerede stoffer, som markedsføres i små tonnager, der i følge selvklassificeringslisten har stærke QSAR indikationer for, at stofferne har farlige egenskaber. Disse stoffer bør sandsynligvis registreres i overensstemmelse med informationskravene i bilag VII under REACH. Dette projekt vil dermed sætte fokus på, om registranterne opfylder deres forpligtigelser under REACH i forhold til højt niveau for sundheds- og miljøbeskyttelse.

Udvikling af online QSAR-modeller

Den nuværende danske QSAR-database indeholder forudsigelser for ca. 600.000 kemiske stoffer. Trods det høje antal er der dog fortsat stoffer, som ikke kan findes i databasen. Det drejer sig for eksempel om nyudviklede stoffer og om konstituenten i stoffer som markedsføres som komplekse blandinger (de såkaldte UVCB-stoffer der typisk er f.eks. olieafledte stoffer, reaktionsprodukter og udtræk fra planter og dyr). Der arbejdes derfor på at tilføje et nyt modul til databasen, som gør det muligt at indhente QSAR-forudsigelser ved at indtaste en kemisk struktur som QSAR-modellerne så anvendes på. Også for stoffer som er i databasen kan det være relevant at bruge det nye modul, fordi det giver meget detaljerede baggrundsoplysninger for forudsigelserne (fx i forhold til eventuelle identificerede kemiske struktur-alerts² for farlige effekter osv.) Dette vil gøre QSAR-databasen endnu mere anvendelig og relevant for både myndigheder og virksomheder men også universiteter og NGO'er

Målrettet information og kapacitetsopbygning hos relevante målgrupper

Visse lovgivningsområder, som traditionelt har været baseret på vurdering af testdata, har nu også indført krav om vurdering af f.eks. urenheder, som primært baseres på QSAR. Derfor vil der være et øget behov for kapacitetsopbygning hos myndighedspersoner inden for disse områder. Det drejer sig om pesticider, biocider og lægemidler.

Den gennemførte effektivvurdering af Kemiindsatsen 2014-17 peger på, at kendskabet til QSAR-databasen er lavt blandt de små og mellemstore kemikalievirksomheder i Danmark. Da anvendelse af QSAR forudsætter ekspertviden, er det ikke realistisk at denne type af virksomheder ligger inden for den typiske målgruppe. I stedet vil målgruppen normalt være konsulentvirksomheder, som hjælper disse virksomheder med udarbejdelse af dokumentationsmateriale fx i forbindelse med klassificering og mærkning, sikkerhedsdatablade og evt. registreringer/ ansøgninger til myndighederne. De typiske målgrupper for information og kapacitetsopbygning for QSAR-databasen er derfor myndigheder, konsulenter/ rådgivende institutioner og eventuelt interesserede, og typisk lidt større, virksomheder samt universiteter og NGO'er (eller disses konsulentvirksomheder).

QSAR metoder til kemikalievurdering i det 21. århundrede

Det er nødvendigt med jævne mellemrum at opdatere de eksisterende modeller for at sikre, at de er baseret på den nyeste viden og derved fortsat er relevante og ”*state-of-the-art*”. Samtidig medfører videnskabelige fremskridt, at vores forståelse af hvordan kemiske stoffer kan påvirke miljøet og den menneskelige sundhed konstant er under udvikling. Der bør derfor udvikles nye modeller, der er i stand til at give forudsigelser for effekternes virkningsmekanismer og virkemåder³ med relevans for

² Struktur-alert: en del-struktur af et kemisk stof som giver en indikation på eller advarsel om, at stoffet har en given egenskab (som fx en bestemt giftvirkning - det kan være kræft, skader på reproduktionsevnen eller at stoffet muligvis kan give skader på hjernen/nervesystemet, leveren osv.- eller at stoffet nok er tungt nedbrydeligt, hormonforstyrrende, særligt giftigt for organismer, der lever i vand osv).

³ Virkningsmekanisme henviser til den første interaktion mellem det kemiske stof og de makromolekyler i kroppens celler – typisk proteiner så som enzymer eller receptorer – som starter en kaskade af efterfølgende biologiske processer som til sidst giver sig udslag i observerbare skadelige effekter.

Virkningsmåde: Mode of Action: er et udtryk som dækker stort set det samme som AOP (se dette). Den samlede kaskade af biologiske processer som startende med stoffets virkningsmekanisme leder til toksiske effekter.

Virkningsmåde (MoA) indbefatter nogle gange i modsætning til AOP også stoffets optagelse, fordeling, omsætning/omdannelse og udskillelse fra kroppen (ADME) – herunder evt. toksiske effekter af stoffets omdannelsesprodukter (metabolitter).

kemikalievurdering. Der er dog samtidigt fortsat brug for mere generelle / holistiske modeller, der kan forudsige traditionelle uønskede effekter således at man kan fange de problemstoffer, som ikke bliver tilstrækkeligt karakteriseret i de mekanistiske modeller og testsystemer. Nedenstående aktiviteter er relevante:

Opdatering af de nuværende” træningssæt” (up to date modeller)

”Træningssættene” består af de testdata som QSAR modellerne laver forudsigelser på basis af. De eksisterende modeller i den danske QSAR-database er udviklet over en længere årrække, hvor mange af træningssættene stammer tilbage fra slut halvfemserne og starten af nullerne. I forbindelse med implementeringen af REACH er der kommet mange nye testdata for kemiske stoffer, som afrapporteres i REACH registranternes registreringsdossierer. Derudover har diverse forskningsprogrammer og nye initiativer (f.eks. Tox21 & ToxCast) produceret tusinder af nye *in vitro* data specielt for kemiske stoffers virkningsmekanismer og virkemåder i de senere år. Alle disse testdata kan anvendes som træningssæt til at lave nye QSAR-modeller vedrørende virkningsmekanismer, virkemåder og toksiske egenskaber eller til at forbedre de eksisterende QSAR-modeller både mht. forudsigelsernes pålidelighed og i forhold til deres gyldighedsområder (dvs. at øge antallet af forskellige kemiske stoffer som modellerne faktisk kan komme med pålidelige forudsigelser om).

Udvikling af nye modeller og metoder

Når et vist antal af stoffer er testet i en standardiseret tests for en given effekt kan man udvikle QSAR-modeller, hvorved det bliver muligt at screene ikke-testede kemikalier for den pågældende effekt. Udvikling af nye QSAR-modeller og metoder kan også adressere andet end toksikologiske/økotoxikologiske effekter som eksempelvis metabolisering⁴ af stoffer. Samtidigt bliver der, som led i en international forskydning væk fra den store vægt på dyreforsøg og over mod alternative metoder, gradvist mere fokus på virkningsmåderne / mekanismerne af kemiske stoffer, og derved også en højere efterspørgsel efter QSAR-modeller, som kan lave forudsigelser for denne type af effekter. Når der udvikles nye modeller, er det vigtigt, at disse medtages i online databasen, således at forudsigelserne bliver tilgængelige for de relevante målgrupper. Ligeledes skal det efterstræbes, at resultaterne bliver publiceret i videnskabelige tidsskrifter. Eksempler på relevante nye modeller er:

- Model for kronisk giftighed over for dafnier (der mangler generelt modeller, der kan forudsige effekter i miljøet efter længere tids eksponering).
- Modeller for nye hormonforstyrrende typer af effekter og andre virkningsmekanismer/ virkemåder baseret på data fra cellebaserede eller cellefri forsøg *in vitro* (AOP⁵).
- Modeller der kan forudsige potensen / styrken af hudallergifremkaldende stoffer (potensvurdering er et vigtigt led i at kunne klassificere et allergen korrekt og derved sikre korrekt mærkning af produkter, der indeholder allergifremkaldende stoffer).
- Metoder til at forudsige effekter for UVCB stoffer (f.eks. olieafledte stoffer, reaktionsprodukter og udtræk fra planter og dyr) og andre komplekse blandinger.

⁴ Den omdannelse af kemiske stoffer der foregår i kroppen typisk vha forskellige enzymatiske reaktioner

⁵ Adverse Outcome Pathways (AOP). “An AOP is an analytical construct that describes a sequential chain of causally linked events at different levels of biological organization that lead to an adverse health or ecotoxicological effect. AOPs are the central element of a toxicological knowledge framework being built to support chemical risk assessment based on mechanistic reasoning. <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/adverse-outcome-pathways-molecular-screening-and-toxicogenomics.htm>”

- Udnyttelse af REACH registreringsdata og eksempelvis data genereret under Toxcast/Tox21 til udvikling af nye modeller, fx i strategiske samarbejder med det Europæiske Kemikalieagentur og de amerikanske myndigheder/ institutioner.

Substitution og grøn omstilling

Under overskrifter som "sustainable chemistry" og "green chemistry" er der stigende fokus på samspillet mellem kemikalielområdet og muligheden for at genanvende produkter, herunder at de kemiske stoffer, der anvendes i produkter ikke medfører, at produkterne ender som farligt affald fremfor at kunne blive genbrugt eller genanvendt. Et af de helt store dilemmaer ved substitution af enkeltstoffer og udvikling af renere teknologier er, at man ofte substituerer velkendte "problemerkemikalier" med nyere ikke testede alternativer. Disse alternativer kan i nogle tilfælde have problematiske effekter, uden at dette på forhånd er kendt, fordi det tager mange år at fremskaffe alle de relevante testdata. Nedenstående aktiviteter er relevante:

Samarbejde med forskergrupper inden for substitution og produktudvikling

DTU er i en unik position idet der inden for universitetet både findes forskergrupper, der specialiserer sig i produktudvikling og en forskergruppe, der specialiserer sig i udvikling af QSAR-modeller. Derved er der basis for at undersøge, hvordan QSAR-forudsigelser kan inddrages allerede på et tidligt stadie i udviklingen af nye stoffer/substitution af kendte stoffer med mere ukendte alternativer.

Det kunne også være en mulighed at afdække, om QSAR kan spille en rolle i forbindelse med "Kemi i Kredsløb", som er et partnerskab, der tilbyder danske virksomheder støtte til at erstatte problematiske kemikalier i produkter og processer. Partnerskabet er finansieret af Miljøstyrelsen og projekterne udføres af DHI, Teknologisk Institut og den engelske virksomhed RPA. Endeligt kan der også etableres partnerskaber / samarbejde med institutioner i andre lande såsom f.eks. det tyske ISC3 (<https://isc3.org/>).

Myndighedsindsatser inden for substitution og grøn omstilling

Det kan overvejes, om QSAR kan indtænkes i myndighedsindsatser i EU, f.eks. aktiviteter under EU's handlingsplan om cirkulær økonomi. En relevant problemstilling er desuden, i hvor høj grad genanvendte stoffer er dækket under eksisterende registreringsnumre under REACH. Dette afhænger bl.a. af, om stoffernes indhold af konstituenten skifter karakter i en sådan grad, at stoffet f.eks. også skifter fareklassificering. Her kan QSAR bruges som et screeningsværktøj. De danske QSAR-modeller anvendes allerede af ECHA i deres arbejde med at identificere stoffer til nærmere undersøgelser.