

## Quantitative Strukturaktivitätsbeziehungen (QSAR) in der Toxikologie

Ursula Gundert-Remy, Falko Partosch\*

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin (\*Studierender im Masterstudiengang Toxikologie)

QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationship*) beruht auf der Annahme, dass die Wirkung eines Moleküls auf dessen Struktur zurückzuführen ist und daher die Möglichkeit besteht, Voraussagen zur Toxizität aus der Struktur des Moleküls zu treffen, was bislang auf Grundlage von Tierversuchen erreicht wurde.

### Bedarf an QSAR

Im Rahmen der REACH-Verordnung nimmt das Thema QSAR eine entscheidende Rolle ein, da ein großer Bedarf an Daten besteht. Allerdings sieht die REACH-Verordnung einen Verzicht auf die Durchführung von Tierversuchen vor, sofern die erforderlichen Informationen zur Toxizität auch durch valide quantitative Struktur-Aktivitätsbeziehungen geliefert werden können<sup>1</sup>.

Insofern gibt es viele Aktivitäten zur Entwicklung und Nutzung von Software, die sich mit dieser Methode befasst. Die Computational Toxicology Group des Joint Research Center (JRC) bildet in der EU das Kernelement im Rahmen von QSAR. Desweiteren gibt es viele weitere EU-Programme, die sich mit dem Thema befassen und neue Modelle entwickeln oder bereits bestehende Modelle validieren.

### Eigenschaften eines QSAR-Tools

Ein potentes Tool sollte folgende Eigenschaften aufweisen<sup>2</sup>:

- Es müssen toxikologische Endpunkte definiert werden, die auf einer qualitativ und quantitativ guten Datenlage beruhen
- Es sollte ein eindeutiger Algorithmus verwendet werden, der das angewandte mathematische Modell transparent beschreibt
- Die Anwendungsmöglichkeiten und damit die Grenzen sollten klar definiert sein
- Informationen zur Anpassungsgüte und Vorhersagbarkeit des Algorithmus sind entscheidend
- Die Wirkung des Stoffes sollte auf physikochemische Stoffeigenschaften zurückzuführen sein um eine quantitative Vorhersage zu treffen

## Weitere Anwendungsmöglichkeiten von QSAR

Nicht nur im Rahmen der REACH-Verordnung ist QSAR von Bedeutung sondern findet in vielen weiteren Bereichen Anwendung.

So werden beispielsweise in der Nahrungsmittelindustrie QSAR-Modelle verwendet um die Toxizität von Inhaltsstoffen zu identifizieren<sup>3</sup>. Angesichts der Fülle der Stoffe und der damit verbundenen Schwierigkeiten, alle enthaltenen Stoffe zu testen, wird QSAR benutzt, um Prioritäten für die Testung in vivo zu setzen.

Auch in der pharmazeutischen Industrie finden QSAR-Modelle Anwendung, um eventuell toxische Verbindungen frühzeitig zu erkennen und Verunreinigungen im Endprodukt zu beurteilen.

### Entwicklungsstand

Der Entwicklungsstand von QSAR-Modellen variiert stark in Abhängigkeit vom Einsatzgebiet. So wurden beispielsweise mit Modellen für Mutagenität von aromatischen Aminen sehr gute Resultate erzielt. Aromatische Amine kommen ubiquitär in Nahrungsmitteln und Umwelt vor und stellen dementsprechend eine beachtenswerte Expositionsquelle dar. Im Körper können sie an DNA binden und somit Mutationen hervorrufen, die ihrerseits zu Kanzerogenität führen können. Die Vorhersagekraft der Modelle für diese Stoffe stimmt mit experimentell ermittelten Werten gut überein<sup>4</sup>.

Während also QSAR-Betrachtungen im Bereich der Genotoxizität schon recht weit fortgeschritten sind und zufriedenstellende Ergebnisse liefern, stellt die Entwicklung von Modellen für die Toxizität nach wiederholter Gabe eine besondere Herausforderung dar.

Die Autoren dieser Ausgabe von „Toxikologie Aktuell“ bemühen sich in Kooperation mit anderen Wissenschaftlern um einen neuen Ansatz, in dem auch dem toxikologischen Profil der Testsubstanzen ein besonderer Stellenwert eingeräumt wird.

1) Bitsch A, Quantitative Struktur-Wirkungsbeziehungen B208 GvU, 15. Erg.-Lfg. 3/10

2) Lahl U, Gundert-Remy U, Toxicology Mechanisms and Methods 2008; 18: 149-158

3) Mazzatorta P, Modeling Oral Rat Chronic Toxicity. J Chem Inf Model 2008; 48: 1949-1954

4) Leong Max K, Predicting Mutagenicity by Machine Learning. Toxicol Sci 2010 (Epub ahead of print)