

Prognosvärdet av laboratoriedjur i genetisk toxikologi

av H. W. Renner, Federal Research Centre for Nutrition,
D-7500 Karlsruhe, Fed. Republic of Germany

Mutagenicitetstestning har under senare år blivit en alltmer betydelsefull del i riskvärderingen av tillsatser och beståndsdelar i livsmedel, läkemedel och andra substanser i miljön. Inom genetisk toxikologi utnyttjas i stor utsträckning olika *in vitro*-tester. Användningen av *in vivo*-tester på däggdjur är emellertid fortfarande en nödvändighet för att kunna konfirmera eller vederlägga resultat som erhållits i testsystem där mikroorganismer eller cellkulturer utnyttjas.

Med hänsyn till de olika genetiska 'slutpunkterna' arbetar vi huvudsakligen med följande tester, vilka påvisar DNA- eller kromosomskador i somatiska celler och könsceller:

- Kromosomaberrationstest
- Spermatogonia-/oocyttest
- Mikrokärntest
- Test av systerkromatidutbyte
- Dominant – letalttest

Testsystemens känslighet: Mutagenicitets-tester *in vivo* utförs i regel vid subtoxiska doser. Resultaten antyder den möjliga mutagena/karcinogena risken som är förknippad med substansen i lågdos-området mg/kg kroppsvikt. Potensen av en testad substans liksom respektive testsystems kän-

lighet måste ävenledes tagas under övervägande. Dessa relationer visas i Tabell 1 (Renner, 1979). Data som erhållits i de fyra mutagenicitetstesterna visar att den lägsta effektiva dosen av en genotoxisk substans kan bestämmas mycket exakt med dagens testsystem. Doserna som utnyttjas i dessa tester ligger så långt under de akuttoxiska doserna att djuren inte lider. Detta är ett bidrag till bättre djurskydd. De jämförelsevis högre doser som krävs i könscellerna för att utlösa effekter i dominant-letal-tester antyder inte en lägre känslighet hos dessa målceller, utan snarare en effektiv blod-könscellsbarriär i jämförelse med benmärgsceller (Miltenburger et al., 1981). Slutsatser rörande ärftliga skador i däggdjursorganismen kan enbart dragas på basis av *in vivo*-tester på däggdjur.

Dos-responssamband: Beviset på att en dos-effektrelation föreligger är mer övertygande än fyndet av mutagen effekt vid en dosnivå. På basis av dos-effektundersökningar kan 'effektivitetsskalor' över mutagena substanser uppställas (Gebhart, 1977). Som ett exempel visas i Tabell 2 dos-effektrelationer för substansen cyklofosamid i somatiska celler och könsceller. Med hänsyn till cytogenetik erbjuder den kinesiska

Table 1. Genetic toxicology of some strong mutagens.

Compound	mg/kg body wt.		Lowest effective dose (mg/kg body wt.)		
	Toxicol. evaluation	Dominant lethal test	Micro-nucleus	Chromosome aberration test	Sister chrom. exchange test
Methylmethane-sulfonate	LD ₅ : 2 × 106	10	20	—	1
Cyclophosphamide	LD ₅ : 2 × 138	40	2 × 10	9	1
Triaziquone	LD ₅ : 2 × 0,14	0,125	0,062	0,062	0,0001
Mitomycin C	LD ₅₀ : 2 × 2,33	5,25	0,35	1	0,1
Procarbazine	LD ₁₀ : 460	100	2 × 6,25	100	10

Table 2. Mutagenic effect of cyclophosphamide — dose response relations.

on somatic cells		on germ cells	
Sister chromatid exchange test (SCE) with Chin. hamsters (bone marrow cells)		Dominant lethal test with NMRI mice, treatment of males	
cyclophosphamide dose (mg/kg)	SCE/cell	cyclophosphamide dose (mg/kg)	% dead implants
0	3.8	0	7.2
1	4.6	60	14.2
2.5	6.7	90	20.2
5	10.0	120	23.6
10	15.9		
20	20.5		

hamstern fördelar eftersom den har ett lågt kromosomtall ($n = 22$) och väl urskiljbara kromosomer, medan den mycket fertila musen är att föredra för dominant-letaltestning.

Skillnader mellan laboratoriedjur – species: Det är sant att *in vivo*-tester med däggdjur är mer relevanta än *in vitro*-för-

sök. Extrapoleringen till människa måste emellertid fortfarande göras. Med hänsyn till möjliga metaboliskillnader hos olika djurarter är det att rekommendera att flera arter studeras. Som ett exempel visas i Fig. 1 resultat som erhållits med mikrokärntest (mikrokärnor representerar kromosomfragment). Den antimutagena effekten av etoxyquin i mutagen-behandlade

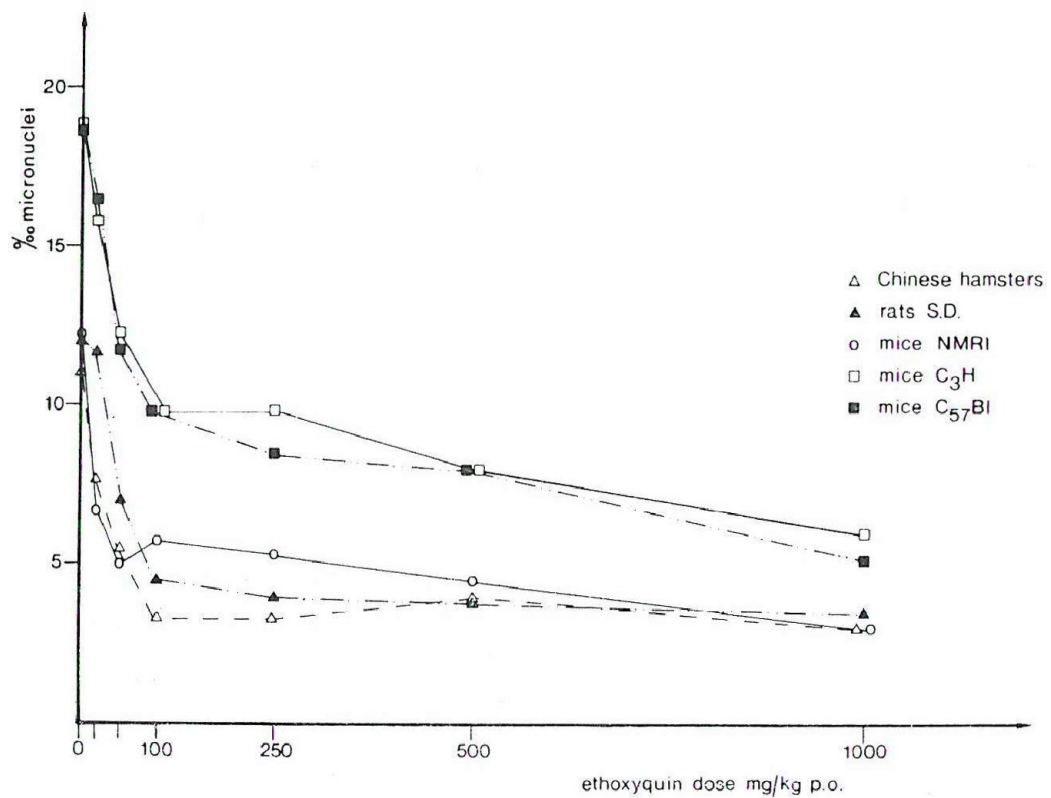


Fig. 1. Antimutagenic effect of ethoxyquin in different animal species. Decrease of micronuclei in erythrocytes of mutagen-treated animals under increasing doses of ethoxyquin.

djur mättes som en minskande frekvens av mikrokärnförande celler. Ökande doser av etoxyquin till möss, råttor och kinesiska hamstrar resulterade i en nästan parallell minskning av antalet mikrokärnor. Den höga känsligheten hos de två inavlade musstammarna (C₅₇Bl och C₃H) lägger den mutagena/antimutagena effekten på en högre nivå.

De här citerade exemplen antyder några karakteristika hos laboratoriedjur som ofta används vid mutagenicitetstest. Mycket låga doser substans erfordras i vissa tester för att påvisa effekter på det genetiska materialet i den levande organismen. Konstant kvalitet på laboratoriedjuren, högsta hygieniska standard, permanent god omvårdnad och lika utfodringsbetingelser är nödvändiga förutsättningar för att uppnå

exakta resultat med utnyttjande av färre djur.

Referenser

Gebhart, E. (Edit.) (1977): *Chemische Mutagenese*, Gust. Fischer Verlag, Stuttgart-New York, p. 66.

Miltenburger, H. G., G. Engelhardt and G. Röhrborn (1981): Differential chromosome damage in Chinese hamster bone marrow cells and in spermatogonia after mutagenic treatment, *Mutation Res.* 81, 117—112.

Renner, H. W. (1979): Monitoring of genetic environmental risk with new mutagenicity tests. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 3, 122—125.

Översättning från engelskan av doc. Ingvar Brandt, Uppsala.

Take out a subscription for the quarterly Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science — and become a member of Scandinavian Federation for Laboratory Animal Science.

Subscription price Skr. 120 annually.

SKAF NYE MEDLEMMER TIL SCAND LAS OG BLIV ABONNENT PÅ SCANDINAVIAN JOURNAL OF LABORATORY ANIMAL SCIENCE

Klip kuponen ud eller kopier den og giv den til personer, som du mener bør være medlemmer.

UNDERTEGNEDE INDMELDER SIG HERVED I SCAND LAS

NAVN:

ADRESSE:

POSTNR. / BY:

Kontingent (medlemsafgift) pr. år er 120 Skr. eller 150 Dkr.

Så snart indmeldelsen er modtaget fremsendes postgiroindbetalingskort.

Send ikke checks.

Kuponen indsendes til Scand LAS sekretariat / Mail to:

Scand-LAS sekretariat:
c/o Barbro Salomonsson
UHÄ Box 45 501
S-104 30 STOCKHOLM
Tel. 08 24 85 60