

EVOLUTIONSTEORI og dyreforsøg

TEKST AAGE KRISTIAN OLSEN ALSTRUP¹ OG BIRGITTE KOUSHOLT²

¹Freelancejournalist, dyrlæge og ph.d.

²Dyrlæge, ph.d. Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet

Da Charles Darwin fremlagde sin evolutionsteori i bogen »Arternes oprindelse« fra 1859, indledte det en ny epoke i forståelsen af valget af forsøgsdyr. I bogen hævdede Charles Darwin, at alt liv har et fælles ophav, og at dette er årsagen til de mange lighedspunkter i dyreriget. I 1871 udgav han tillige »Menneskets afstamning«, hvor han hævdede, at mennesket og de øvrige primater har et fælles ophav. Desto nærmere beslægtede to arter er, desto mere ens er også deres anatomi og fysiologi. Se bare på chimpansen, som er vores nærmeste slægtning, og hvor vi blot skal 6 millioner år tilbage i tiden for at finde en fælles stamfader.

For forskerne gjaldt det derfor om at finde den fælles stamfader mellem forsøgsdyret og mennesket og så afgøre, om denne fælles forfader mon havde haft den mekanisme, som man ville undersøge i dyreforsøget. Dette fænomen kaldes for homologi, i modsætning til analogi, hvor den samme egenskab har udviklet sig flere gange uafhængigt af hinanden igennem evolutionen. Knoglerne i flagermus og fugles vinger er således homologe, men det at flyve er analogt, da deres fælles stamfader blandt krybdyrene nok havde forlemmer, men kunne ikke flyve.

Evolutionsteorien er i dag bredt accepteret i videnskabelige kredse, særligt efter genopdagelsen af Mendels arvelighedslove i år 1900 og efter opdagelsen af DNA-molekylets funktion i 1950'erne. Såvel fossilfund, genom-undersøgelser samt en hel række andre videnskabelige discipliner har i overvældende grad bekræftet evolutionsteorien. Samtidigt har nyere studier vist, at dyr og mennesker er meget mere ens, end hvad man tidligere troede, hvilket også gælder på tværs af dyrerækkerne.

En halv milliard års udvikling

Det er uvist, hvornår og hvordan det første liv opstod på jorden, men vi skal mere end 3,8 milliarder år tilbage. I de første milliarder af år bestod livet af prokaryoter, som svarede til nutidens bakterier og blågrønalger. Dyrelivet i form af flercellede eukaryoter er først opstået langt senere, idet de fleste dyrerækker opstod samtidigt i en kortere periode på ganske få millioner år. Den Kambriske Eksplosion daterer sig cirka en halv milliard år tilbage og har fået navnet, fordi så mange nye livsformer opstod på så relativt kort tid. Vores egen dyrerække, kordaterne, opstod også tidligt, og hvirveldyrene kan dateres 450 millioner år tilbage i tiden.

Mens alle hvirveldyrene åbenlyst har mange fællestræk, kunne man umiddelbart tro, at vi adskiller os stærkt fra andre dyrerækker – tænk bare på så forskellige dyr som sommerfugle, edderkopper og krabber. Men de senere årtiers forskning har vist, at der er mange flere lighedspunkter end forskelle. Først og fremmest er vi ens, på den måde cellerne fungerer på, og den måde, som flercellede organismer organiserer cellerne på. Adskillige dyrerækker er bilaterale i opbygning – altså dem, der har en symmetriplan-dannende venstre og højre side. Bilaterale dyrerækker har en fælles stamfader, som mindst kan føres 555 millioner år tilbage i tiden til den prækambriske periode Ediacaran, idet der er gjort fossilfund af urformen Kimberella.

Genetiske studier tyder på, at alle nulevende efterkommere deler en række fælles gener, som derfor også må have været til stede hos den fælles forfader og derfor har fået navnet ur-bilitaria. Det drejer sig blandt andet om gener, der koder for dannelse af fotoreceptorer (øjne), hjerte, leddelt krop, udvækster fra kroppen og organisering af kroppen i en for- og en bagende. Generne er så velbevarede igennem evolutionen, at hvis man med transgene teknikker fjerner Pax-6 genet fra mus, således at >

de ikke danner øjne, så kan man få dem til at danne øjne igen ved at overføre det tilsvarende insektgen for dannelse af øjne. Det er også vist, at nervesystemet hos os hvirveldyr har mange lighedspunkter med hjerner hos blandt andet insekter. Af samme grund bruges bananfluer ofte til undersøgelse af genvarianter, der fører til depression hos mennesker. Disse mange overraskende fund har vist, at hvad man tidligere anså for analoge organer måske i virkeligheden ofte er homologe.

” Med evolutionsteorien har forsøgsdyrvidenskaben fået et vigtigt grundlag for udvælgelse af forsøgsdyr, men hvorfor bliver den så sjældent brugt?

Nobelpriser for forskning i hvirvelløse dyr

Med ovenstående in mente kan det ikke undre, at der er gjort store opdagelser af relevans for menneskers fysiologi ved hjælp af forsøg på hvirvelløse dyr. I hvert af disse tilfælde har det vist sig, at forsøgsdyrene har besiddet den samme fysiologiske mekanisme som mennesket, men samtidig har forsøgsdyret haft en eller anden teknisk fordel, som har gjort det mere praktisk at udføre forsøget, end hvis man havde anvendt et pattedyr. Den danske nobelprismodtager August Krogh har sågar lagt navn til et princip om, at man altid vil kunne finde en eller flere egnede dyrearter til studier af enhver fysiologisk problemstilling. I 1963 opnåede Alan Hodgkin og Andrew Huxley nobelprisen for at beskrive aktionspotentialer. De brugte neuroner fra blæksprutter, da nerverne var tilstrækkeligt store til, at de kunne føre måleudstyr ind i cellerne og derved måle på de elektriske ion-strømme.

Et andet eksempel er øjets kontrastsyn, der blev undersøgt i dolkhaler. I 1967 fik Halfdan Hartline således nobelprisen for at have påvist den såkaldte laterale inhibition

i dolkhalerne. Ved at måle på de meget store nerveceller i deres øjne var han i stand til at vise, at kontrastvirkning opnås ved, at stimulerede nerveceller hæmmer nabocellerne, hvorved kontrasten træder tydeligere frem.

Nogle år senere i år 2000 opnåede Eric Kandel nobelprisen for at afklare mekanismerne bag hukommelse. Han benyttede snegle, som har et langt mere simpelt nervesystem end vores, og derfor var han i stand til at overskue systemet for derved at afkode dets mekanismer. Og med viden om

sneglene kunne andre forskere vise, at vores hukommelse er opbygget på præcis samme måde som sneglenes.

På disse vidt forskellige områder er de fysiologiske mekanismer altså særdeles velbevarede selv efter en halv milliard års evolution. Der er dog også mange eksempler på, at specifikke mekanismer

kan være forskellige, og derfor er valget af forsøgsdyr afgørende. Et emne, der desværre ofte er for lidt fokus på.

Kun få betragtninger i videnskabelige artikler

Med evolutionsteorien har forsøgsdyrvidenskaben fået et vigtigt grundlag for udvælgelse af forsøgsdyr, men hvorfor bliver den så sjældent brugt? Det er vores erfaring, at det er ganske sjældent, at der i videnskabelige artikler argumenteres for det konkrete valg af forsøgsdyr. Endnu sjældnere indeholder artiklerne fylogenetiske overvejelser. Den manglende beskrivelse behøver naturligvis ikke at skyldes, at der ikke bliver gjort overvejelser om valg af forsøgsdyr, men at forskerne blot ikke har fundet plads til at medtage overvejelserne i artiklerne. Formatet for videnskabelige artikler er ofte ret begrænset, således at manuskriptet skal holdes inden for et vist antal ord eller normalsider.

Man kan undre sig over den manglende interesse, tidsskrifters reviewere har for de komparative aspekter, som ligger til grund for at skabe en god dyremodel. Særlig i en tid, hvor det i mange tidsskrifter er blevet



muligt at forklare sin forskning yderligere i »supplerende materiale« til selve artiklen. For nylig har flere tidsskrifter således åbnet muligheden for supplerende oplysninger om randomisering, blinding og andre forhold af betydning for forebyggelse af bias, bl.a. gennem henvisninger til anerkendte guidelines, der er fulgt. Det samme kunne gøre sig gældende for valg af dyremodel, og tidsskrifternes har derved stor indfly-



Charles Darwin og hans bur med duer. Billedet er malet Mikhail Dmitriyevich Esuhevsky.

videnskabelig evidens for, at fx grise lider mindre under forsøg end hunde. Hvad hvis et valg af 10 hunde kunne erstatte anvendelsen af 30 grise inden for samme forskningsfelt – burde hunden så ikke vælges? I hvert fald er svaret ja, hvis valget blev taget ud fra faglige kriterier, men i praksis ville det nok spille en lige så stor rolle, at hunden er et kæledyr, mens grisen overvejende er et produktionsdyr i Danmark. Der er ikke en let løsning på dette dilemma, og der er næppe et rigtigt og forkert - for det vil bero på øjnene, som ser.

Udvikling af dyremodeller

At etablere og validere nye dyremodeller tager tid og kan være omkostningstungt for et forskningslaboratorium. Det er derfor forståeligt, at laboratorier, som har erfaring med forskning inden for en enkelt dyreart, vælger at fortsætte med forskning i denne. Der ligger et pres på forskerne i forhold til at publicere resultater, som igen er nødvendige for at være med i kapløbet om de mange fondsmidler, der skal søges. Både de offentlige og private fonde ønsker at se resultater fra de kandidater, som har modtaget en bevilling, og resultaterne måles fortsat i antal publicerede artikler og helst med så høj impact-factor som muligt. Dette kan også være medvirkende til, at man ikke sadler om i sit valg af dyremodel, selvom man kan blive opmærksom på fordele ved andre dyremodeller.

Et alternativ til at etablere en dyremodel i sit eget laboratorium kunne være at samarbejde med laboratorier med stor viden om en anden dyremodel. Ønsker man selv at etablere en given model, vil veterinær bistand være nødvendig. Alt i alt er det vores vurdering, at der er brug for dybere overvejelser om brugen af dyreart, og her kan dyrlæger spille en central rolle – ved både at besidde indsigt i patologiske processer og ved at have en god komparativ forståelse af dyrs biologi. Evolutionsteorien og den veterinære faglighed bør være fundamentet i dette arbejde. ■

delse på, hvorvidt valg af dyremodel bliver overvejet. For hvis tidsskrifternes redaktører og bedømmere ikke lægger vægt på dyrevalget, er det naturligt, at forskerne heller ikke bruger meget krudt på at beskrive dette i artiklerne – også selvom valget kan være afgørende for, om resultaterne er relevante for mennesker. Selv når danske forskere søger tilladelser til at udføre dyreforsøg, og derfor skal begrunde

valget af dyremodel, angiver de meget ofte kun generelle betragtninger.

Etisk hierarki

Der er også en etisk udfordring i valg af en dyremodel. For os mennesker eksisterer et vist etisk hierarki for forsøgsdyrene. Mange finder det umiddelbart mere acceptabelt at anvende mus og grise end hunde i forsøg. Men det er vanskeligt at finde

FOTO SCANPIX