Hej igen,

tack för snabbt svar. Diskussionen har helt klart förfinats.

*Tack för ditt utförliga och välskrivna svar. Jag tycker fortfarande att artikelns huvudbudskap är snedvridet vilket ger läsaren en felaktig uppfattning om sakers läge. Huvudproblemet är att det du säger är tillämpligt på ett mycket begränsat sammanhang, medan artikeln har ett mycket bredare budskap. Det gör att den naiva läsaren får en felaktig uppfattning om vad modeller kan och inte kan göra. Det borde ligga i ditt eget intresse att korrigera sådana missuppfattningar.*

Du får nog bli mer specifik i var du tycker att de överpåståendena om allmängiltighet finns i texten, för att jag ska förstå varför du tycker det (och framför allt varför du tycker att jag ska tycka det). Jag har läst artikeln igen:

Första stycket handlar om en enkät, andra handlar om ett priset nytänkaren. Det är knappast i dessa stycken du menar?

Tredje stycket handlar om att det finns problem med djurförsök, att de är dyra, tidsödande, och att man dessutom inte vet hur relevanta de är för människor. Det verkar på vad du skriver nedan som att du håller med om detta, rent allmänt?

I fjärde stycket beskrivs det specifikt hur man använder möss och råttor för att studera insulin-resistens. Inget allmängiltigt där?

Stycke 5 o 6 handlar om att jag/vi använder bara mänskliga data för att bygga matematiska modeller för hur människor funkar, för att förstå hur insulinresistens uppstår. Detta är ju bara specifikt för denna tillämpning?

Stycke 7 o 8 handlar om insulinpump-exemplet, för typ 1 diabetes. Detta är specifikt, och verkar som ett exempel som du inte argumenterar emot?

Stycke 9 säger att vi har vidareutvecklat den modellen för att beskriva insulin-resistens och helkroppshomeostas vid typ 2 diabetes. Detta är också specifikt, och finns i publicerade artiklar.

Stycke 10 säger att den modellen nu har börjat användas av läkemedelsföretag. Detta gäller framför allt Sanofi, som har en artikel på gång om denna användning, samt AstraZeneca, där 5-6 grupper nu har börjat integrera vår modell och modellerings-princip och har stora planer för denna expansion i deras utveckling av läkemedelskedjan. Representanter och samarbetspartners i olika dessa grupper har följande email-adresser Rasmus.Jansson.Lofmark@astrazeneca.com, Markus.Friden@astrazeneca.com R.Palmer@astrazeneca.com, Stefano.Bartesaghi@astrazeneca.com, Cristian.Ibarra@astrazeneca.com och Peter.Gennemark@astrazeneca.com. Du får gärna skriva till dem och dubbel-kolla ifall du vill. Märk att ingen av dessa grupper jobbar med medicintekniska produkter (devices) och att flera av dem redan sedan innan jobbar uteslutande med matematisk modellering (Rasmus, Markus, Robert och Peters grupper) vilket även ett flertal andra grupper gör inom företaget (också dessa andra modelleringsgrupper använder modellering för vanlig läkemedelsutveckling, dvs inte devices). AstraZeneca finansierar dessutom tjänster i min grupp (Elin Nyman och nu William Lövfors).

Sammanfattning: stycke 10 handlar specifikt om vår modell, men den hade kunnat skrivas mycket mera allmän och ändå vara sann.

Stycke 11 har följande mening som eventuellt är vad du syftar till? "Cedersund tror att simuleringar kommer slå ut djurförsök på område efter område i framtiden, även om det kommer ta tid." Märk i så fall att det står "Cedersund tror", och att det står "område efter område", inte alla områden. Även om detta bara skulle vara olika områden inom devices (som du köper som tillämpningsområde, om jag läser dig rätt nedan), så skulle meningen ha substans. Men, som jag ger exempel på ovan, läkemedelsföretag börjar investera mycket inom dessa områden nu, och dessa satsningar går bortom devices.

Stycke 12 är det sista, och har två meningar. Första är "Det går inte att ge en absolut timeline när alla djurförsök kommer att vara ersatta, men det händer mycket på området nu". Dvs där poängterar jag att detta inte, inom överskådlig tid, kommer att gälla alla tillämpningar. Att det händer mycket på området kan ju t ex styrkas av att AstraZeneca nu gör dessa satsningar, att det första FDA-godkännandet gjordes 2008, och att de nu bara de senaste 3-4 åren har publicerats och snart helt godkänts allmänna riktlinjer. Sista meningen handlar om Holland, och att det där nu börjar gå finns uttalade politiska ambitioner att ersätta djurförsök i stort. En av de vetenskapsmän som sitter i en advisory kommitté till den drivande ministern i denna fråga jobbar också med modeller, bl a tillsammans med mig, och hans email-adress är N.A.W.v.Riel@tue.nl om du vill dubbelkolla sanningen i det påståendet. Märk dock att jag själv alltså inte tror att det är en bra idé att ersätta alla djurförsök med alternativ.

I vilket av dessa stycken är det som saker sägs som inte stämmer?

*Konkret: Större delen av ditt svar handlar om hur man testar olika medicinska ”devices” med hjälp av modeller, men artikeln ger intrycket att djurförsök generellt kan ersättas med ”in silico”-modellering.*

som jag skriver ovan, så är inga av mina egna tillämpningar inom devices, utan i andra områden, rörande vanlig läkemedelsutveckling. Det står dock ingenstans i artikeln vilka områden detta skulle gälla för, utan två exempel tas upp Typ 1 (devices) och Typ 2 diabetes (läkemedel), och sedan står det att jag tror att fler och fler områden/tillämpningar kommer få så bra modeller att de kommer slå ut djurförsök.

*Till att börja med, den referens du ger i början (Kovatchev et al 2008), beskriver ”the in silico development and testing of closed-loop control algorithms”. Detta innebär att man gör ”in silico” testning av kontrollalgoritmen i pumpen för att se hur den reagerar i olika situationer. Det är inte det minsta konstigt att man använder matematiska modeller i detta sammanhang, i själva verket är det vad varje kompetent ingenjör skulle göra, eftersom det sparar tid, pengar och djurförsök.*

detta stämmer inte. Innan 2008 måste man använda hundar. Oavsett hur kompetent ingenjör man var. Och igen: det är alltså inte pumpen man testar, utan hur den skulle inverka på kroppen. Dvs modellen beskriver \*kroppen\*, och det är modellen av kroppen som behövs för att göra in silico-testning av algoritmen. Kommer algoritmen leda till att kroppen får hypo- eller hyper-glykemi?

 *Om detta är vi helt eniga. Min poäng var dock att detta begränsade exempel har liten relevans för debatten om djurförsök i stort.*

 *Du skickar också med slides från FDA. Vid första påseende låter ju detta som ett övertygande argument, men sedan öppnar man dessa slides och finner att de ger guidelines för ”Computational modeling studies in medical device submissions”.*

vid förfrågningar har FDA sagt att samma principer kommer gälla också för alla andra typer av tillämpningar, t ex läkemedel. Hon som sa det på en direkt fråga från mig heter Tina Morrison: tina.morrison@fda.hhs.gov

Märk dock att modeller har använts som del i certifiering redan tidigare, också för certifiering av annat än medicintekniska produkter (t ex har Dennis Nobles modeller för hjärtat använts vid läkemedelscertifiering). Det som är skillnaden är att nu är detta inte ett ad hoc förfarande, som hanteras från fall till fall, utan något som hanteras enligt allmänna principer.

 *Återigen, det är inte ett dugg konstigt att man utvecklar modeller för att testa medicinsk-tekniska produkter som ska implanteras eller användas av människa.*

det kan så vara. Men det är ändå en ny och viktig utveckling att de kan användas som argument vid certifieringar enligt allmänna principer.

 *Problemet är att artikeln generaliserar alldeles för mycket utifrån detta mycket begränsade exempel.*

medicintekniska produkter är inte ett begränsat exempel, det är en hel klass av tillämpningar. En del av dessa tillämpningar använder matematiska modeller idag, en del gör det inte, men trenden är helt klart att fler och fler gör det. Tillämpningarna går bortom devices också, till t ex läkemedelsutveckling, men artikelns påståenden skulle stämma (i alla fall enligt min analys ovan), även om de just nu bara höll sig inom devices.

 *Ditt svar innehåller också mycket tveksamma uttalanden. Ett exempel är ditt resonemang kring var månen kommer att befinna sig om 24 timmar. De modeller vi använder för att bestämma himlakroppars läge baseras på århundraden av observationer. Utifrån dessa gradvis alltmer precisa observationer har den nuvarande modellen utvecklats, och som du säger gör den prediktioner. Men det är inte detta jag menar med att spekulera.*

ok, var drar du i så fall gränsen? Som jag ser det finns det ingen absolut gräns mellan olika typer av prediktioner, eller sammanhang, eller pålitlighet hos modeller, utan det är glidande skala. Var man är på den skalan bestäms av osäkerheten på prediktionen, och den osäkerheten har olika källor. Om man skattar den osäkerheten, och den anses vara tillräckligt liten för tillämpningen i fråga, så är den användbar. Och mer än en spekulation.

 *Ett exempel från ditt eget fält: Nyligen beskrevs hormonet asprosin (Romere et al Cell 2016). Man fann hormonet genom att studera patienter som lider av sjukdomen neonatal progeria. Via djurförsök kan man sedan beskriva hormonets effekter, och det verkar ha en höggradigt signifikant påverkan på glukosmetabolismen. Mycket av kunskapen kring hormonet kommer från djurförsök. Eftersom hormonet inte tidigare är känt är dess effekter omöjliga att inkludera i en modell (annat än som en ”fiddle factor”, en parameter man tar till för att rätta avvikelser från experimentella data), och hormonet hade inte kunnat upptäckas via enbart modeller. Det är ett exempel på vad jag menar med att modeller inte kan inkludera det man inte känner till (vilket är något helt annat än att modellen gör en prediktion, vilket du förstås också vet).*

jag har inget som helst att invända mot det här exemplet. I det här fallet hade modellen inte kunnat användas för att identifiera hormonet asprosin. Det enda man i princip hade kunnat göra i ett sådant fall är att se att det behövdes ett hormon till, på samma sätt som man kunde se att det verkade finns en planet till innan man hittade Neptunus, men dagens diabetesmodellerna är inte i närheten av att vara så noggranna att de kan göra den typen av prediktioner än. I detta fall är existensen och funktionen av asprosin alltså ett exempel på en prediktion som ligger utanför vad dagens modeller är skapade för att kunna förutsäga. De kan rent allmänt inte förutsäga vad som kommer hända om man ändrar ett hormon som de inte har med. Sådana prediktioner ligger utanför den stora cirkeln i FDAs sista slide, eftersom de går bortom modellens grundantaganden. Att detta är fallet för ämnet asprosin hindrar dock inte att modeller kan förutsäga mer eller mindre väl vad som kommer hända om man perturberar saker som \*finns\* i modellen; och desto närmare man ligger valideringsdata, desto bättre blir prediktionerna.

 *Du hävdar också att vi inte behöver detaljerad kunskap om olika parametrar för att kunna göra välfungerande modeller. Det tycker jag är ett kraftigt överdrivet yttrande, som inte är i samklang med vad någon annan modellmakare jag känner till skulle våga göra. Det är möjligt att det är tillämpligt i ditt eget område, men det är definitivt inte tillämpligt inom neurovetenskap eller hörselfysiologi. Problemet blir dessutom större ju fler osäkra parametrar modellen inkluderar.*

jag vet inte vilka modellmakare du känner till, men det är numera relaterat väletablerat inom ett flertal modelleringsfält att modellen inte behöver ha identifierat alla parametrar för att kunna ha en del välbestämda prediktioner. Se t ex denna publikation för att se hur man gör rent praktiskt (inte av mig)

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22947028

Märk dock att detta beror helt och hållet på vilken prediktion det är man tittar på, och hur parametrarnas och datas osäkerhet fortplantas till just den prediktionen. Är vissa parametrar helt okända kommer normalt vissa prediktioner också vara helt obestämda. Märk också att denna typ av osäkerhet rör "Uncertainty quantification", dvs punkt 3 i FDAs lista. Med andra ord, (avsaknaden av) asprosin skulle inte vara en parameter i en modell (som inte har den med), utan osäkerheten som kommer från att asprosin inte är med har att göra med punkterna 4 och 5, och den sista sliden.

 *I slutet på ditt svar blir det återigen klart att du pratar om testning av medicinska produkter (vilket är vad FDA-dokumenten handlar om). Så jag upprepar igen: Detta är ett mycket begränsat sammanhang och även om modeller i detta sammanhang medverkar till att göra processen mer effektiv så har exemplet liten relevans för debatten i stort. Eftersom artikeln drar generella slutsatser utifrån ett mycket begränsat exempel måste du se till att den blir korrigerad.*

jag har inget mer att tillägga än det jag sagt ovan: i) biomedicinska produkter är inte en begränsad tillämpning, utan en klass av tillämpningar, ii) FDA-dokumenten gäller även för andra typer av certifieringar, och iii) när det gäller allmängiltighet så säger artikeln faktiskt bara att "Cedersund tror att datorsimuleringar kommer slå ut djurförsök på område efter område", och poängterar direkt efteråt att detta inte kommer gälla alla tillämpningar under överskådlig tid, dvs att det är en gradvis process, som rör sig framåt.

Slutligen vill jag också tillägga att jag själv anser att det finns, och kommer finnas så långt fram i tiden jag kan se, fall där djurförsök behövs, dvs där alternativ inte är tillräckliga.

Jag vill också tacka dig för att du lägger tiden att skriva dessa emails, och att du kontaktar mig direkt om dessa åsikter. Detta är precis sådana här sakliga diskussioner - publikt och privat - jag tycker ska vara grundbulten både i ett forskarsamfund, i samhället, och i dess interface. Jag tycker också att du argumenterar ärligt och sakligt, och jag gör mitt bästa för att svar på samma sätt. Om du vill få mig att ändra åsikt i just denna fråga, får du därför gärna mer specifikt poängtera vad det är du tycker är problem i själva artikeln (själva texten). Som jag skriver ovan, så kan jag själv inte se de problem du nämner när jag själv läser. Det är också så att jag själv inte skrev texten. Jag svarade på frågor i en intervju, och sedan kontroll-läste jag Åke Alvins färdigskrivna text för att se ifall texten hade några sakliga fel. Det tyckte jag inte att den hade. Och tycker fortfarande inte.

Vänliga hälsningar,

/Gunnar