

Modelli QSAR e Approcci Read-Across: Strumenti Fondamentali per la Valutazione del Rischio

Omar Ben Mariem, Luca Palazzolo, Ivano Eberini

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

La valutazione del rischio si è tradizionalmente basata sull'utilizzo di grandi quantità di dati provenienti da test *in vitro* e *in vivo*. Negli ultimi decenni, considerazioni etiche riguardanti l'utilizzo di modelli animali di laboratorio hanno portato le autorità regolatorie in tutto il mondo a limitare sempre più questo approccio, promuovendo l'utilizzo di metodi alternativi. Questo aspetto è di particolare interesse nell'ambito dell'autorizzazione di prodotti cosmetici nell'Unione Europea, in cui l'uso di dati provenienti da nuovi esperimenti animali è stato vietato a partire dal 2013.

In questo contesto, è emersa l'importanza di nuove metodologie basate su metodi computazionali (*in silico*), quali modelli di Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR), e read-across. Queste metodologie possono essere utilizzate nell'ambito di un approccio "Weight of Evidence", in cui diverse fonti contribuiscono all'ottenimento della decisione finale sul rischio derivante dall'esposizione alla particolare

molecola di interesse.

I modelli QSAR sono costruiti con lo scopo di predire proprietà biologiche, chimiche, o tossicologiche di molecole in base alla loro struttura chimica, trasformando le proprietà delle molecole in valori numerici, chiamati descrittori molecolari. I modelli QSAR sono anche distinti sulla base dei set di molecole utilizzate per il loro sviluppo. In particolare, esistono modelli QSAR "locali", generati per una specifica classe di composti attraverso la caratterizzazione di un gruppo omogeneo e congenero di molecole e quindi utili nella predizione di proprietà di molecole simili, per le quali hanno generalmente prestazioni migliori. I modelli QSAR "globali", invece, sono costruiti utilizzando dei set di dati molto eterogenei, che permettono di coprire un campo di proprietà e meccanismi d'azione molto differenti. Questi modelli hanno solitamente prestazioni peggiori, ma permettono potenzialmente di fare nuove predizioni e/o scoperte.

Nel contesto della valutazione del rischio (risk assessment), sono stati sviluppati diversi modelli QSAR per predire la farmacocinetica e tossicocinetica di numerosi composti, la loro tossicità su specifici tessuti quali fegato e rene o specifici passaggi chiave di alcuni Adverse Outcome Pathways (AOP). Questi modelli possono essere utilizzati direttamente per ottenere un risultato valido ai fini regolatori in caso vengano ritenuti sufficientemente rilevanti. In altri casi, possono semplicemente supportare altri dati esistenti, fornendo informazioni sul meccanismo di azione della molecola, o guidare successive e necessarie strategie di valutazione. La validità e accuratezza dei modelli QSAR sono direttamente correlate con la qualità e la quantità dei set di dati utilizzati per la loro costruzione. Inoltre, ogni modello ha un dominio di applicabilità limitato allo scopo per cui è stato creato.

ECHA definisce un modello QSAR come “adeguato” se possiede tre proprietà fondamentali:

- il modello deve essere scientificamente valido. Questa proprietà deve seguire il principio della validazione statistica
- il modello deve essere applicabile alla molecola di interesse
- il modello deve essere rilevante ai fini regolatori, ovvero le informazioni ottenibili dal modello devono essere utilizzabili per guidare la decisione dell'ente regolatorio

Gli approcci read-across vengono utilizzati per predire proprietà ignote di una molecola, mutuandole dalle proprietà di una o più molecole analoghe. La selezione dei composti da cui estrarre le proprietà desiderate è il passaggio preliminare fondamentale per un read-across efficace. Al fine di identificare correttamente molecole adatte, si può utilizzare una combinazione di strumenti automatici che utilizzano indici di similarità molecolare (ad esempio il coefficiente di Tanimoto) e la valutazione

esperta. Data la natura del read-across, è consigliabile il suo utilizzo per endpoint più complessi, quali tossicità dose-ripetuta, clastogenicità, tossicità acuta, ecc.

In base al numero di molecole analoghe selezionate per il read-across, si può procedere con la valutazione utilizzando approcci “one-to-one”, o “analogue read-across”, in cui la predizione è compiuta basandosi sulle proprietà chimico-fisiche di una molecola simile, oppure approcci “many-to-one”, “N-to-one”, o “category approach”, in cui dati provenienti da più molecole sono utilizzati in contemporanea. Per entrambe le tipologie di read-across, tutti i dati rilevanti riguardanti le molecole scelte devono essere raccolti e valutati facendo particolare attenzione ad eventuali carenze o “data gap”. Nel caso alcuni dati mancanti vengano ritenuti essenziali per una corretta applicazione del read-across, si possono ottenere utilizzando altri metodi, ad esempio modelli QSAR, oppure decidere di ripetere la selezione degli analoghi.

QSAR e read-across sono diventati negli ultimi anni strumenti fondamentali nell'ambito delle metodologie innovative per la predizione di tossicità. Per questo motivo le autorità regolatorie hanno emanato numerose linee guida per armonizzare l'utilizzo di queste metodologie. La corretta applicazione di queste linee guida, accompagnata dall'aumento costante di dati con cui costruire e validare questi modelli, permettono già in gran parte e permetteranno sempre meglio di svolgere una corretta valutazione del rischio riducendo o eliminando la necessità di esperimenti *in vivo* e *in vitro*.