

CONCERT REACH

September

Juni

2018

2019

2020

2021

2022

2023



CONCERTREACH
CONCERTING EXPERIMENTAL DATA
AND IN SILICO MODELS FOR REACH



LIFE17 GIE/IT/000461

Layman's report

INHALT DES LAYMAN REPORTS



CONCERTREACH
CONCERTING EXPERIMENTAL DATA
AND IN SILICO MODELS FOR REACH



LIFE17 GIE/IT/000461

- Assoziierte Begünstigte
- Überblick
- Projektwerkzeuge - QSAR Modelle
- Projektwerkzeuge - Read-Across-Ansatz
- Das große Netzwerk der nicht experimentelle Methoden (NTMs)
- Projektaktivitäten
- Von den Aktivitäten zu den Ergebnissen
- Das webbasierte Gateway
- Verbreitung und Übertragbarkeit
- Auswirkungen des Projekts

ASSOZIIERTE BEGÜNSTIGTE



Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Italien
Forschungsinstitut, Koordinator, Entwickler von VEGA,
ToxRead, VERA und SWAN



BIGCHEM GmbH, Deutschland
Entwickelt und vermarktet innovative IT-Lösungen zur
Vorhersage wichtiger Eigenschaften von Chemikalien und
Arzneimitteln



Technical University of Denmark, Dänemark
Entwickler der Danish (Q)SAR Database



knoell Germany GmbH, Deutschland
Berater für die Registrierung von Chemikalien.



Kode s.r.l., Italien
Privatunternehmen, tätig in der Datenwissenschaft
(Chemometrie und Chemoinformatik).



SC Sviluppo chimica S.p.A., Italien
Dienstleistungsunternehmen, Teil des italienischen
Verbandes der chemischen Industrie.



ÜBERBLICK

Die Hauptpolitische Landschaft, in der LIFE CONCERT REACH operiert, ist die EU-Chemikalienverordnung, auch bekannt als **REACH-Verordnung**. Diese zwingt die Industrie de facto dazu, die Sicherheit der produzierten oder importierten Chemikalien zu beurteilen. Diese Verordnung bringt diverse Herausforderungen mit sich, die das Projekt adressieren will. Insbesondere unterstreicht die Verordnung die Notwendigkeit, alternative Methoden zum Schutz von Umwelt und menschlicher Gesundheit einzusetzen. Hierzu gehört die Anwendung von innovativen, **nicht-experimentellen Methoden (NTMs)**, sowie die Beurteilung der Auswirkungen von Substanzen anhand zuverlässiger Umweltindikatoren. Seit Mai 2018, dem Enddatum für die Registrierung von Substanzen nach der REACH-Verordnung, sind immense Mengen an experimentellen REACH-Daten verfügbar geworden. Diese Daten müssen nun insbesondere durch NTMs effektiver genutzt werden.



ÜBERBLICK

Das Projekt hat ein **integriertes Netzwerk** von Systemen entwickelt, das frei zugängliche nicht-experimentelle Methoden (NTM) für REACH bereitstellt. Dieses Netzwerk vereint Tools, die sowohl von den Behörden als auch von der Industrie umfassend genutzt und unterstützt werden.

VEGA, zusammen mit der Software **ToxRead**, der **Danish (Q)SAR Database**, **OCHEM** und **AMBIT**, bilden die Hauptbestandteile dieses neuen Netzwerks, das eine verbesserte Version dieser Tools für die In-silico- und Read-Across-Bewertung von Chemikalien bereitstellt.

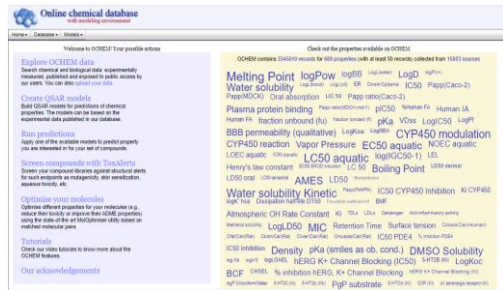
Modelle für quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (**QSAR**) und Strategien für **Read-Across/Gruppierung** können zur Unterstützung der regulativen Bewertung von chemischen Substanzen herangezogen werden.

PROJEKTWERKZEUGE - QSAR MODELLE



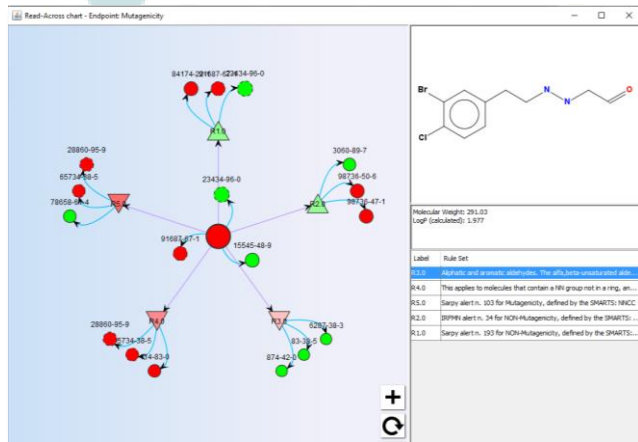
Über die **VEGA-Plattform** können Sie für regulatorische Anliegen auf eine Vielzahl von QSAR-Modellen zugreifen. Es stehen **112 frei verfügbare (Q)SAR-Modelle** bereit, mit denen Sie Toxizität, Ökotoxizität, Umweltauswirkungen und physikalisch-chemische Eigenschaften chemischer Verbindungen vorhersagen können, basierend auf Informationen aus chemischen Strukturen.

Die **Danish (Q)SAR Database** beinhaltet Prognosen von mehr als **200 (Q)SARs**, die von **kostenlosen und kommerziellen Plattformen** stammen, und umfasst Informationen zu physikalisch-chemischen Eigenschaften, Ökotoxizität, Umweltverhalten, ADME und Toxizität. Es ist möglich, in den (Q)SAR-Prognosen für über 600.000 chemische Substanzen zu recherchieren, sie nach chemischer Ähnlichkeit zu priorisieren und die Profile der einzelnen Substanzen herunterzuladen.



Innerhalb der **OCHEM-Plattform** können über 200 QSAR-Modelle genutzt und eigene Modelle entwickelt werden. OCHEM umfasst mehr als **1 Million** experimentelle Daten für ungefähr 500 Eigenschaften, die aus verschiedenen Quellen zusammengetragen wurden.

PROJEKTWERKZEUGE - READ-ACROSS ANSATZ



ToxRead führt eine reproduzierbare **Read-Across-Bewertung** für 23 **Endpunkte** durch und zeigt dabei ähnliche Verbindungen, strukturelle Alarmzeichen (SA) und relevante, gemeinsame Eigenschaften zwischen den chemischen Substanzen auf.

VEGA und ToxRead (beide integriert in VEGAHUB) wurden von der **EFSA** herangezogen, um anhand von Beispielen aufzuzeigen, wie die Ergebnisse der NTM sinnvoll in eine auf **Weight-of-Evidence** (WoE) basierende Strategie eingebunden werden können.

Das System **AMBIT** beinhaltet eine Datenbank mit über **450.000** chemischen Strukturen sowie REACH-Daten zu etwa **14.570** Substanzen. Nutzer können in dieser Fülle an Daten nach Informationen und Prognosen zu bestimmten chemischen Stoffen suchen und haben Zugang zu einem breiten Spektrum an bestehenden Daten. Zudem sind diverse prädiktive in-silico-Modelle, wie beispielsweise **Toxtree**, in **AMBIT** eingebunden. Dieses Tool ermöglicht die Generierung von molekularen Deskriptoren und strukturellen Alarmzeichen.

The screenshot shows the website for the 'LRI AMBIT2 Read Across tool - new version!'. The page features a navigation bar with 'Search', 'Assessments', 'Import', 'Enhanced functions', 'Admin', and 'Help'. Below the navigation bar, there is a search section with the text 'Simple search' and 'Enter chemical name, identifiers, SMILES, ICHN'. A search input field contains the text 'formaldehyde' and a 'Search' button. At the bottom of the page, there is a 'Legal notice' section with small text regarding data sources and liability.

DAS GROßE NETZWERK DER NICHT-EXPERIMENTELLEN METHODEN (NTMS)

1

Unterstützt die Europäische Chemikalienagentur (ECHA) bei der Verbesserung des Einsatzes von NTMs

2

Bietet mehr als **450 frei verfügbare In-Silico-Tools** innerhalb eines einzigen Netzwerks

3

Stellt kommerzielle in silico Modelle kostenfrei zur Verfügung, ebenso wie Read-Across-Methoden, die auf registrierten Substanzen basieren

4

Erstellt **neue QMRFs**, um die Verwendung von QSARs zu erleichtern

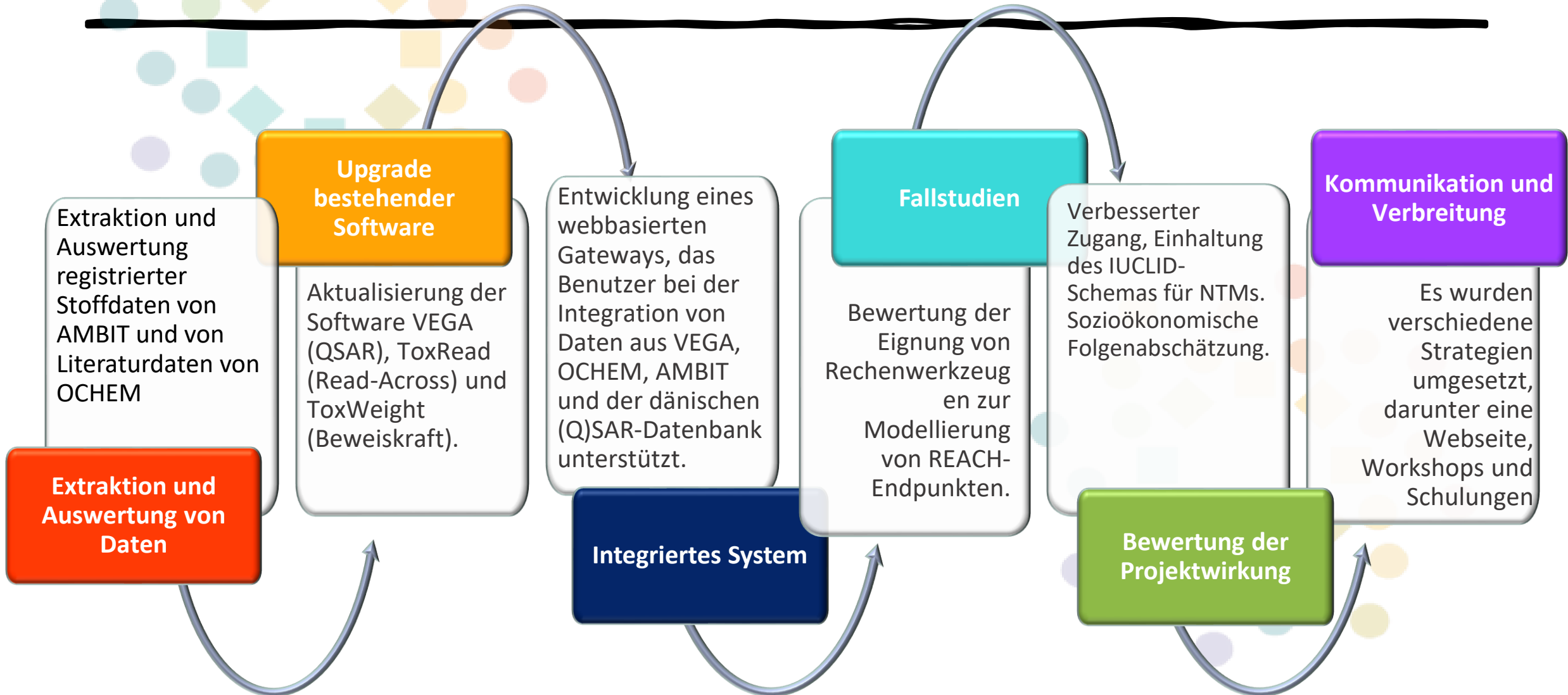
5

Erstellte ein **Protokoll** für die verbesserte Nutzung von NTMs sowie ein Protokoll zum Umgang mit widersprüchlichen Werten aus verschiedenen NTMs

6

Zeigte den **praktischen Nutzen** von NTMs anhand einer Reihe von Fallstudien

PROJEKTAKTIVITÄTEN



VON DEN AKTIVITÄTEN BIS ZU DEN ERGEBNISSEN



- **42 neue In-Silico-Modelle**, die in der aktualisierten Version der VEGA-Plattform implementiert sind
- Ein neues Gruppierungstool, das ein neues Konzept der Ähnlichkeit benutzt, die neue **VERA-Software**
- **Aktualisierte Version der Read-Across-Tools**, frei verfügbar und benutzerfreundlich
- Neue Strategie, die die Ergebnisse von Read-Across- und In-Silico-Modellen (WoE) integriert, **neue SWAN-Software**.
- Das webbasierte **Gateway**
- **Überarbeitung der Dokumentation der Modelle** (QMRFs, Ausgabe der Vorhersagen, QPRFs)
- Umfangreiche Verbreitungstätigkeiten
- Starkes Netzwerk mit **Industrie und Regulierungsbehörden**



DAS WEBBASIERTE GATEWAY

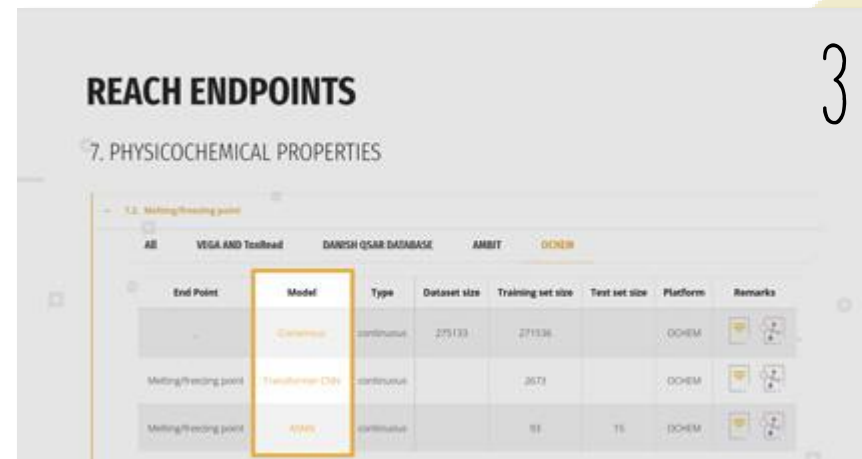
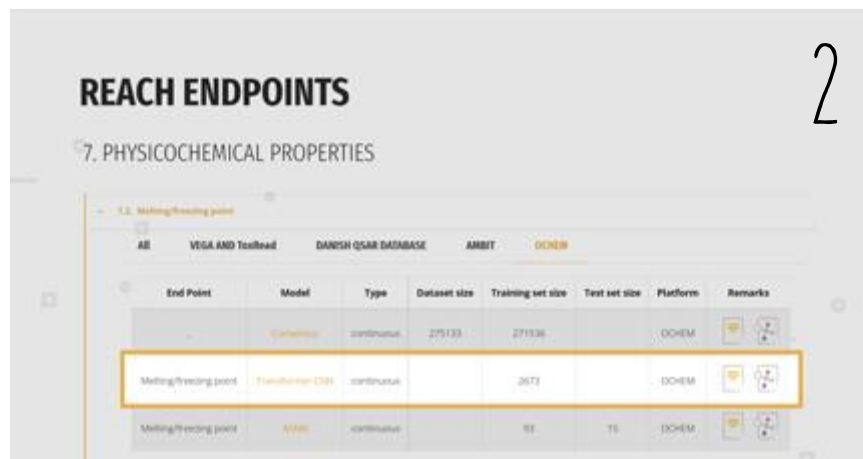
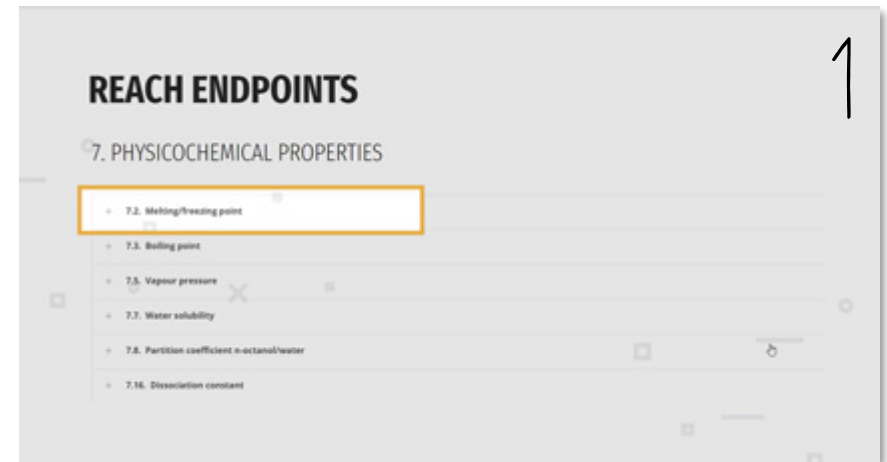
DAS „GATEWAY“ MELDET DIE GESAMTE VORHERSAGESOFTWARE, DIE AUF DEN VIER PLATTFORMEN IN BEZUG AUF REACH-ENDPUNKTE VERFÜGBAR SIND

1) REACH ENDPUNKTE

Je nach individuellen Bedürfnissen kann der Nutzer Modelle nach Endpunkten filtern, wie sie in der REACH-Verordnung aufgeführt sind. Die Hauptkategorien sind: 7. Physikalisch-chemische Eigenschaften, 8 und 9 Informationen zu (Öko-)Toxikologie. Zusätzlich zu den REACH-Kategorien listet das Gateway Modelle auch für ENDOCRINE auf.

2) AUSWAHL DES PASSENDEN MODELLS

Für jeden Endpunkt gibt das Gateway eine Liste der verfügbaren Modelle mit ihren Basisinformationen aus: Name und Klassifizierung des Modells, Größe der Datensätze und Modelldokumentation wie QMRF und Publikationen.

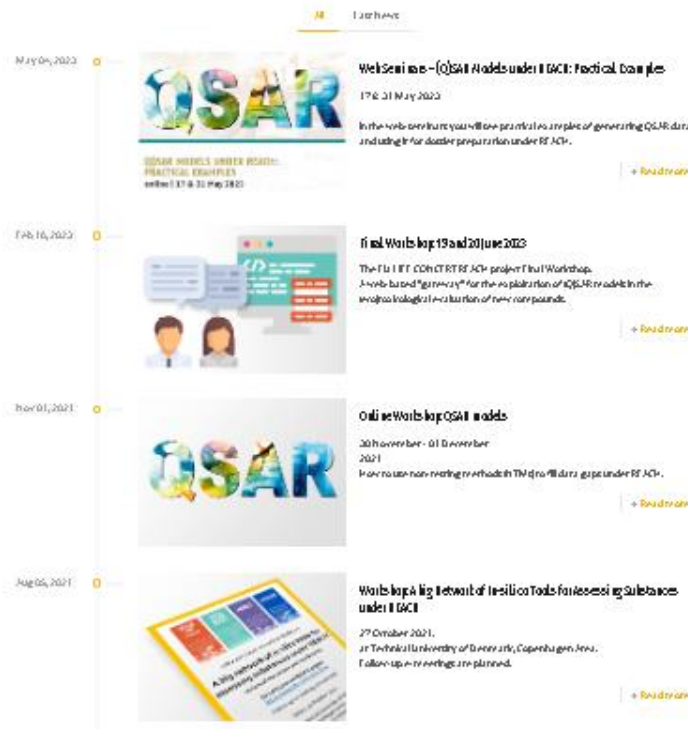


3) VORHERSAGE

Nachdem Sie das gewünschte Modell ausgewählt haben, klicken Sie auf den Link in der "Plattform"-Spalte; Sie werden zur Zugriffsseite der Modelle weitergeleitet. Jede Plattform funktioniert auf unterschiedliche Weise

VERBREITUNG UND ÜBERTRAGBARKEIT

Life - Concert REACH news and events.



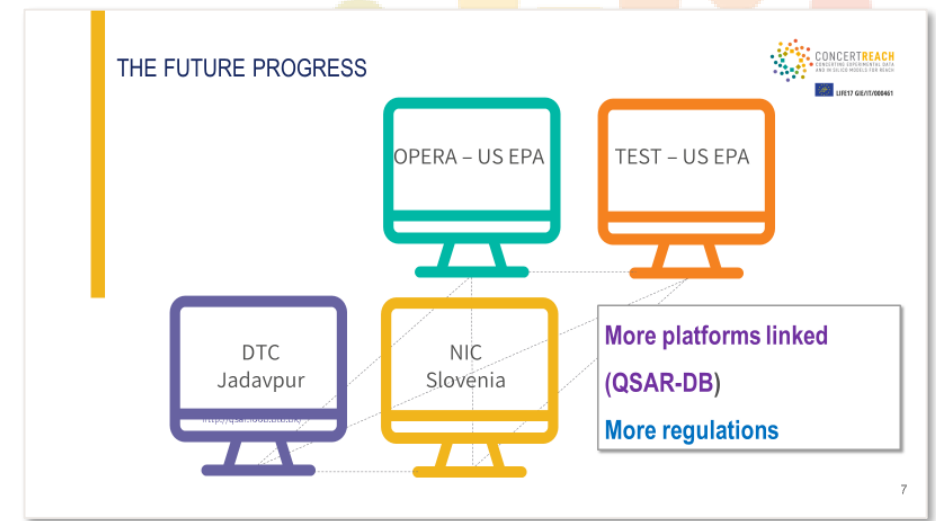
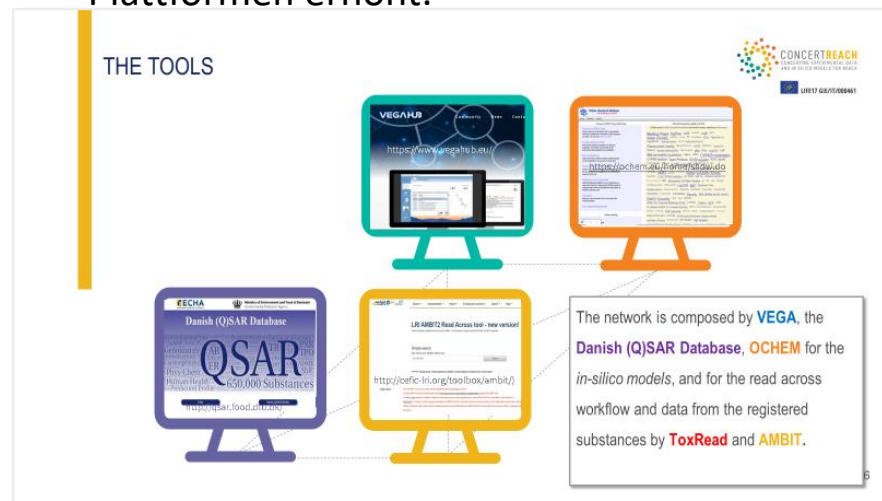
Im Rahmen des Projekts wurden insgesamt 7 Workshops veranstaltet. Aufgrund der anhaltenden Pandemiesituation wurden die meisten davon virtuell abgehalten. Diese Workshops umfassten:

- **2 Workshops** für **Vertreter der Industrie** in Italien und Deutschland.
- **1 Workshop**, zu dem **Behörden** eingeladen wurden, darunter Vertreter aus Mitgliedstaaten, der ECHA, der EFSA, der EUA und der JRC.
- **3 Workshops**, die speziell den Bereichen **Kosmetika, Pestizide sowie Lebensmittelzutaten und -kontaminanten** gewidmet waren, um den Austausch von Informationen zu fördern.
- **1 Abschlussworkshop** mit über 100 Teilnehmern. Dieser fand als zweitägige Hybridveranstaltung statt, sowohl online als auch persönlich im Mario Negri-Institut in Mailand. Teilnehmer waren Vertreter der Industrie und ihrer Verbände, Behörden wie die ECHA und die EFSA sowie Wissenschaftler. Auch Vertreter von NGOs wurden eingeladen.

Zusätzlich wurden 2 **Online-Seminare** für die Industrie abgehalten, bei denen mehr als 100 Personen teilnahmen. Diese Veranstaltungen standen im Zusammenhang mit der Veröffentlichung des Gateways und seiner Bewerbung sowie der Präsentation von Fallstudien und des neuen VERA-Tools für automatisiertes Read-Across.

VERBREITUNG UND ÜBERTRAGBARKEIT

- Das **Webportal** des Projekts ist unter dem Link online <https://www.life-concertreach.eu/> zu finden.
 - **54** wissenschaftliche Arbeiten wurden erstellt.
 - **Schulungsaktivitäten** mit Praktika für Studenten und spezifischen Kursen zu VEGAHUB, OCHEM, AMBIT und der Danish (Q)SAR Database durchgeführt.
 - **Verbundene Plattformen:** Vorhersagen von 18 VEGA-Modellen wurden generiert und in die Danish (Q)SAR Database aufgenommen.
-
- Es ist **geplant**, das Konzept des Gateways zu erweitern und es auf Bereiche außerhalb von REACH (Lebensmittel, Kosmetik, Pestizide, Biozide, Arzneimittel, Kontaminanten) auszudehnen. Außerdem wird die Anzahl der beteiligten Plattformen erhöht.



AUSWIRKUNGEN DES PROJEKTS

- Dank unserer Partnerschaften mit **FEDERCHIMICA** (dem italienischen Verband der Chemischen Industrie), **CEFIC** (dem Europäischen Rat der Chemischen Industrie) sowie **lokalen und nationalen Behörden** haben wir ein weitreichendes Netzwerk mit wichtigen Branchenakteuren aufgebaut.
- Darüber hinaus haben wir auch Kontakt zu europäischen Behörden und Agenturen aufgenommen und Gespräche mit den Behörden in China, Taiwan, Kanada und Japan geführt.
- Im Rahmen unserer Arbeit haben wir die von FEDERCHIMICA bereitgestellten Daten analysiert, um **die Auswirkungen von REACH auf PBT- und CMR-Stoffe** auf dem italienischen Markt im Zeitraum von **2011 bis 2020** zu untersuchen.
- Zusätzlich haben wir die **sozioökonomischen Auswirkungen** der Einführung von In-silico-Toxikologie-Instrumenten (ITS) in Forschung und Entwicklung europäischer Chemieunternehmen erforscht. Diese Instrumente bieten eine reale Chance, die stetig steigenden rechtlichen Anforderungen kostengünstig zu erfüllen und das Wissen über die toxischen Eigenschaften der untersuchten Substanzen schnell zu verbessern.
- Um einige Beispiele der **Privatunternehmen** aus den verschiedenen Industriesektoren zu nennen, mit denen während des Projekts Kontakte geknüpft wurden, können wir ALCEA S.P.A., C.O.I.M. S.P.A., Chimiver Panseri s.p.a. Colorgraf s.p.a. Dumax s.r.l. Industrie Chimiche Forestali (ICF), Durante Adesivi S.P.A. Elantas Europe s.r.l., Fratelli Zucchini s.p.a., HUBER group Italia s.p.a., Icro Coatings s.p.a., Sunchemical, Flint Group, IVAS Industria Vernici s.p.a., Kerakoll s.p.a., Lechler s.p.a., Metlac s.p.a., N.P.T. S.R.L., Palini Vernici s.r.l., Savare' I.C. S.R.L., Saint-Gobain Italia s.p.a., Salchi Metalcoat s.r.l., Sestriere Vernici s.r.l., Sirca s.p.a., Verinlegno s.p.a., Von Roll Italia s.R.L. sowie einige sektorale Gruppierungen innerhalb von FEDERCHIMICA (z. B. MAPIC, die die Hersteller kosmetischer Rohstoffe vertritt, und **AVISA**, der italienische Verband, der die Hersteller von Klebstoffen, Dichtstoffen, Farben, Lacken und Druckfarben vertritt) nennen.



LIFE17 GIE/IT/000461

Dauer 01/09/18–30/06/23

Gesamtmenge 1.514.170 Euros

EU-Beitrag beantragt 60%, 908.499 Euros

IRFMN PROJEKTKOORDINATOR Emilio Benfenati,
PROJEKTMANAGEMENT Alessandra Roncaglioni,
ANDERE KONTAKT Giuseppa Raitano

e.mail: info@CONCERTREACH.eu

Tel. +39.02.3901.4652/4456

Fax +39.02.3901.4735

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Via Mario Negri, 2

20156 Milano

ITALIEN

