

CONCERT REACH

Settembre

Giugno

2018

2019

2020

2021

2022

2023



CONCERTREACH
CONCERTING EXPERIMENTAL DATA
AND IN SILICO MODELS FOR REACH



LIFE17 GIE/IT/000461

Layman's report

CONTENUTO DEL REPORT DI LAYMAN



LIFE17 GIE/IT/000461

- Beneficiari associati
- Panoramica
- Strumenti del Progetto - Modelli QSAR
- Strumenti del Progetto - Approccio Read-Across
- La grande rete dei metodi non sperimentali (NTM)
- Le attività del progetto
- Dalle attività ai risultati
- Il gateway basato sul web
- Diffusione e trasferibilità
- Impatti del progetto

BENEFICIARI ASSOCIATI



Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Italia
Istituto di ricerca, coordinatore del progetto, sviluppatore di VEGA, ToxRead, VERA e SWAN



BIGCHEM GmbH, Germania
Sviluppa e commercializza soluzioni IT innovative per la previsione di proprietà importanti di sostanze chimiche e farmaci



Technical University of Denmark, Danimarca
Sviluppatore del Danish (Q)SAR Database.



knoell Germany GmbH, Germania
Consulente per la registrazione dei prodotti chimici.



Kode s.r.l., Italia
Società privata attiva nella scienza dei dati (chemiometria e chemioinformatica).



SC Sviluppo chimica S.p.A., Italia
Società di servizi, facente parte della Federazione Italiana dell'Industria Chimica.



PANORAMICA

Il principale panorama politico di LIFE CONCERT REACH è il regolamento UE sulle sostanze chimiche, il cosiddetto **regolamento REACH**, che in pratica obbliga l'industria a valutare la sicurezza delle sostanze chimiche che produce o importa. Il regolamento pone diverse sfide, che il progetto cerca di affrontare. In particolare, il regolamento sottolinea la necessità di utilizzare metodi alternativi per proteggere l'ambiente e la salute umana, compresa l'applicazione di **metodi innovativi non sperimentali (NTM)**, e di determinare l'impatto delle sostanze con indicatori ambientali affidabili. Allo stesso tempo, da maggio 2018 (termine ultimo per la registrazione delle sostanze ai sensi del regolamento REACH), è diventata disponibile un'enorme quantità di dati sperimentali REACH, che ora necessitano di essere meglio sfruttati, soprattutto attraverso i NTM.



Il progetto ha creato una **rete integrata** di sistemi che offrono NTM liberamente disponibili per REACH. La rete combina strumenti ampiamente utilizzati e supportati dalle autorità e dall'industria.

PANORAMICA

VEGA insieme al software **ToxRead**, il **Danish (Q)SAR Database**, **OCHEM** e **AMBIT** sono i componenti principali di questa nuova rete che offre la loro versione aggiornata e migliorata per la valutazione in silico e read-across delle sostanze chimiche.

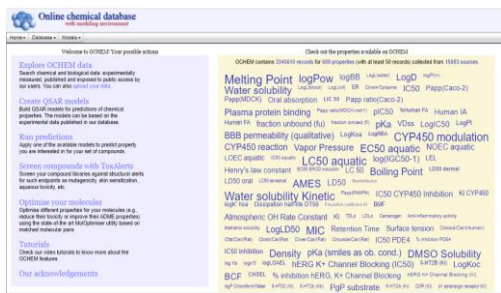
I modelli che codificano la relazione quantitativa struttura-attività (**QSAR**) e le strategie di **read-across/grouping** possono essere utilizzati per supportare la valutazione normativa delle sostanze chimiche.

STRUMENTI DEL PROGETTO - MODELLI QSAR



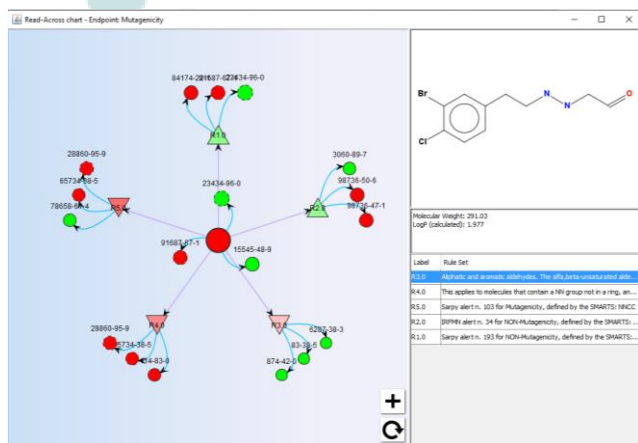
Utilizzando la piattaforma **VEGA** è possibile accedere ad una serie di modelli QSAR a fini regolatori. **112 modelli (Q)SAR disponibili gratuitamente** possono essere utilizzati per prevedere le proprietà tossiche, ecotossiche, ambientali e fisico-chimiche dei composti chimici, utilizzando le informazioni ottenute dalle strutture chimiche.

Il **Danish (Q)SAR Database** include predizioni ottenute da oltre **200 (Q)SAR provenienti da piattaforme gratuite e commerciali** e relativi a proprietà fisico-chimiche, ecotossicità, destino ambientale, ADME e tossicità. È possibile effettuare ricerche sulle predizioni (Q)SAR per oltre 600.000 sostanze chimiche, effettuare una priorità in base alla somiglianza chimica e scaricare i profili delle singole sostanze.



All'interno della piattaforma **OCHEM** è possibile utilizzare più di 200 modelli QSAR ed è anche possibile sviluppare il proprio modello. OCHEM contiene più di **1 milione** di risultati sperimentali per circa 500 proprietà raccolte da diverse fonti.

STRUMENTI DEL PROGETTO - APPROCCIO READ-ACROSS

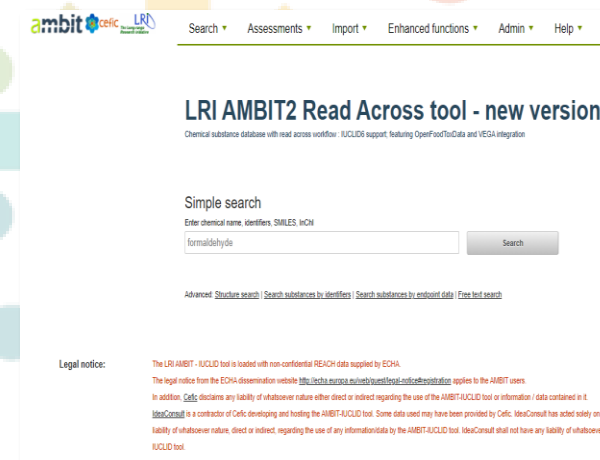


ToxRead esegue una riproducibile **valutazione read-across** per **23 endpoint** la quale mostra i composti simili, gli allarmi strutturali (SA) e le rilevanti caratteristiche, in comune tra le sostanze chimiche.

VEGA e ToxRead (entrambi all'interno di VEGAHUB) sono stati utilizzati dall'**EFSA** per dimostrare, attraverso degli esempi, come integrare i risultati dei NTM in una strategia basata sul **peso dell'evidenza (WoE)**.

Il sistema **AMBIT** è costituito da un database che comprende più di quattrocentocinquantamila (**450.000**) **strutture chimiche** e dati REACH su circa quindicimila (**14.570**) **sostanze**. Gli utenti possono cercare e accedere ad un'ampia gamma di informazioni e predizioni esistenti su una sostanza chimica.

Diversi modelli predittivi in silico (ad esempio Toxtree) sono integrati in **AMBIT**. Con questo strumento è possibile generare descrittori molecolari e SA.



LA GRANDE RETE DEI METODI NON SPERIMENTALI (NTM)

1

Sostiene l'Agencia europea per le sostanze chimiche (**ECHA**) nel migliorare l'uso delle NTM

2

Offre più di **450 strumenti** in silico disponibili gratuitamente all'interno di un'unica rete

3

Rende **disponibili** gratuitamente **modelli commerciali** in silico, nonché read-across basati su sostanze registrate

4

Produce **nuovi QMRF** per facilitare l'uso dei QSAR

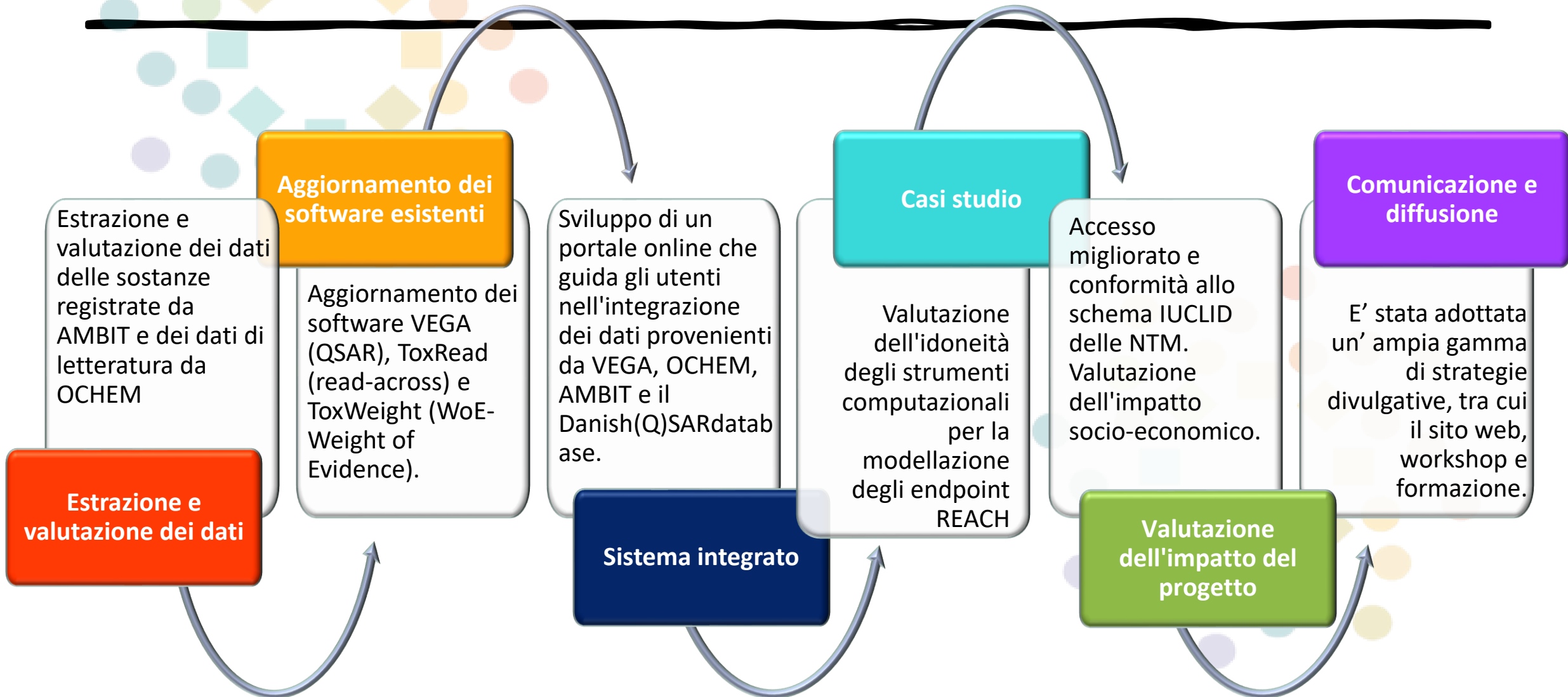
5

Ha sviluppato un **protocollo** per un migliore utilizzo dei NTM, nonché un protocollo su come gestire i valori contrastanti

6

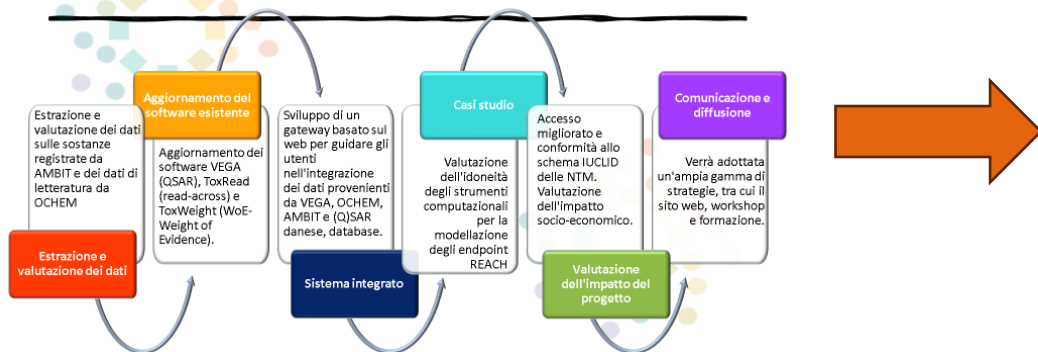
Ha mostrato l'uso pratico dei NTM, grazie ad una serie di **casi di studio**

LE ATTIVITÀ DEL PROGETTO



DALLE ATTIVITÀ AI RISULTATI

LE ATTIVITÀ DEL PROGETTO



- **42 nuovi modelli** in silico implementati nella versione aggiornata della piattaforma VEGA
- Un nuovo strumento di grouping, che implementa un nuovo concetto di similarità, il **nuovo software VERA**
- **Versione aggiornata** degli strumenti di **read-across**, disponibili gratuitamente e di facile utilizzo
- Nuova strategia che integra i risultati dei modelli read-across e quelli in silico (WoE), il **nuovo software SWAN**.
- Il «**Gateway**», la versione online di un portale tra piattaforme in silico .
- **Revisione della documentazione dei modelli** (QMRF, output delle previsioni, QPRF)
- Ampia attività di divulgazione
- Forte **network con l'industria e i regolatori**



IL GATEWAY BASATO SUL WEB

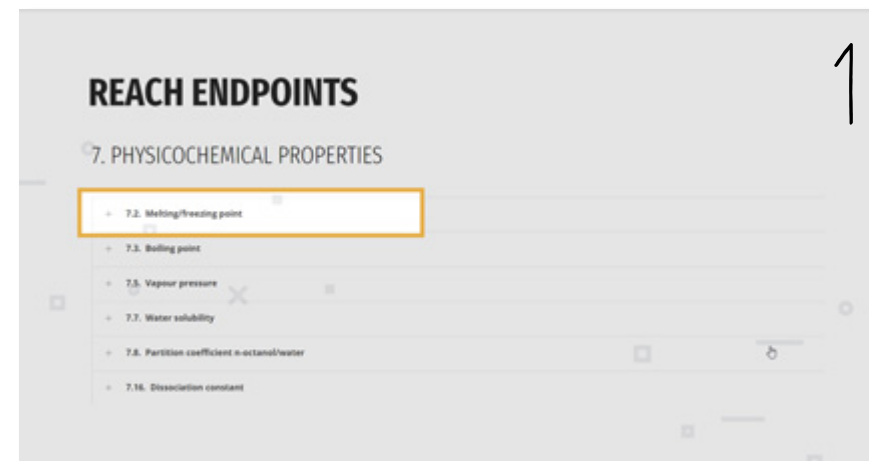
IL "GATEWAY" RIPORTA TUTTI I SOFTWARE PREDITTIVI DISPONIBILI NELLE QUATTRO PIATTAFORME RELATIVI AGLI ENDPOINT REACH.

1) ENDPOINT REACH

In base alle proprie esigenze, l'utente può filtrare i modelli per endpoint, così come sono elencati nel regolamento REACH. Le categorie principali sono: 7. Proprietà fisico-chimiche, 8 e 9 Informazioni (eco)tossicologiche. Oltre alle categorie REACH, il gateway riporta i modelli anche per ENDOCRINE

2) SELEZIONE DEL MODELLO ADATTO

Per ciascun endpoint, il gateway riporta l'elenco dei modelli disponibili insieme alle loro informazioni di base: il nome e la classificazione del modello, la dimensione del set di dati e la documentazione del modello come QMRF e articoli.



REACH ENDPOINTS

7. PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES

7.2. Melting/freezing point

End Point	Model	Type	Dataset size	Training set size	Test set size	Platform	Remarks
Melting/freezing point	Transformer CDH	continuous	275133	271536	3573	OCHEM	
Melting/freezing point	ANN	continuous	81	71	10	OCHEM	

REACH ENDPOINTS

7. PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES

7.2. Melting/freezing point

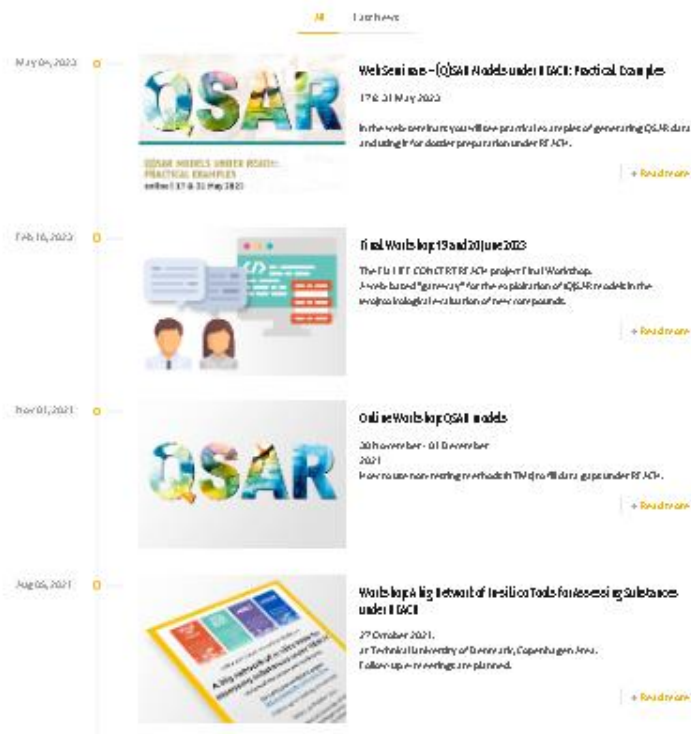
End Point	Model	Type	Dataset size	Training set size	Test set size	Platform	Remarks
Melting/freezing point	Transformer CDH	continuous	275133	271536	3573	OCHEM	
Melting/freezing point	ANN	continuous	81	71	10	OCHEM	

3) PREVISIONE

Una volta selezionato il modello di interesse, si clicca sul link presente nella colonna "piattaforma" e si verrà reindirizzati alla pagina di accesso dei modelli. Ogni piattaforma funziona in modo diverso

DIFFUSIONE E TRASFERIBILITÀ

Life - Concert REACH news and events.



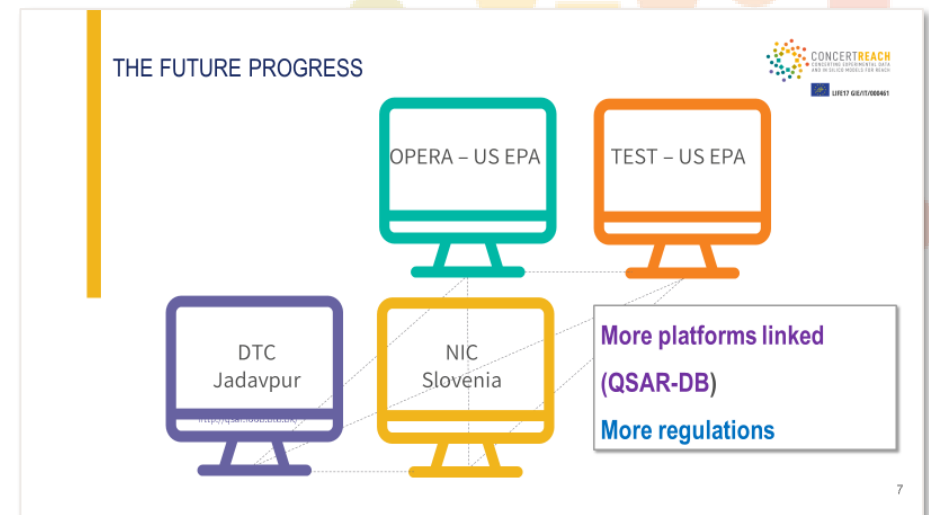
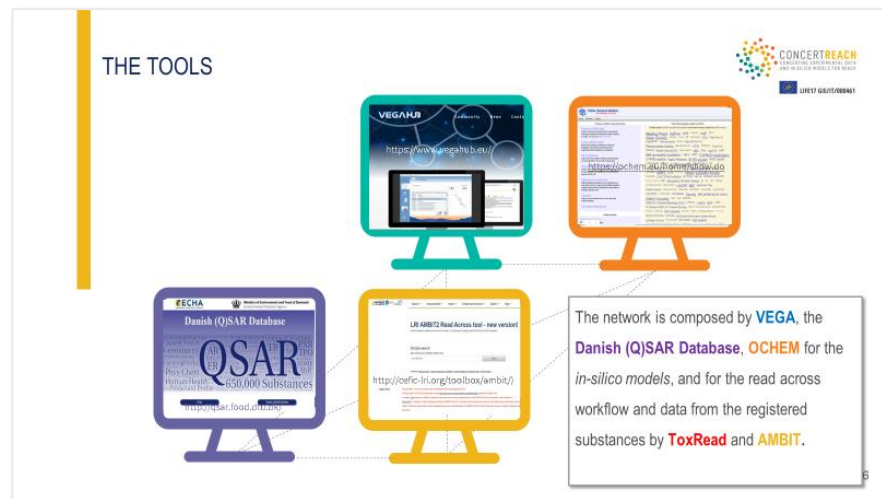
Durante il progetto sono stati organizzati **7 workshop**. La maggior parte di essi è stata organizzata virtualmente a causa della situazione pandemica.

- **2** per gli **stakeholder industriali**, in Italia e Germania.
- **1** per le **autorità**, invitando rappresentanti degli Stati membri, dell'ECHA, dell'EFSA, dell'EEA e del JRC
- **3** per le industrie di settori specifici come **cosmetici, pesticidi e contaminanti e ingredienti per il food**, a scopo di networking.
- **1 workshop finale** (più di 100 partecipanti). È stato un evento ibrido di 2 giorni (sia online che di persona, presso l'Istituto Mario Negri, a Milano). Al workshop finale hanno partecipato rappresentanti delle industrie e delle loro associazioni, autorità come l'ECHA e l'EFSA e esponenti del mondo accademico. Sono stati invitati anche rappresentanti di alcune ONG.

2 seminari web per l'industria; eventi online con più di 100 partecipanti, concernenti il rilascio del gateway e la sua promozione, nonché la presentazione di casi di studio e il nuovo strumento VERA per il read-across automatizzato.

DIFFUSIONE E TRASFERIBILITÀ

- Il sito web del progetto è online al link <https://www.life-concertreach.eu/>.
 - Grazie al progetto, sono stati scritti **54** articoli scientifici
 - Molte **attività formative** sono state organizzate, con stage per studenti e corsi specifici su VEGAHUB, OCHEM, AMBIT e il Danish (Q)SAR Database.
 - **Piattaforme collegate:** sono state generate e incluse nel Danish (Q)SAR Database le predizioni di 18 modelli VEGA.
-
- Si prevede di ampliare il concetto di **gateway**, di trasferirlo ad **ambiti diversi dal REACH** (alimenti, cosmetici, pesticidi, biocidi, prodotti farmaceutici, contaminanti) e di aumentare il numero delle piattaforme coinvolte.



IMPATTI DEL PROGETTO

- Si è creata una rete con importanti industrie, grazie al rapporto con **FEDERCHIMICA** (Federazione Italiana Industrie Chimiche), **CEFIC** (Consiglio Europeo delle Industrie Chimiche), oltre che con **enti locali e nazionali**.
- Sono state contattate anche autorità e agenzie europee, nonché le autorità di Cina, Taiwan, Canada e Giappone.
- Abbiamo valutato i dati forniti da FEDERCHIMICA per analizzare **l'impatto del REACH sulle sostanze PBT e CMR** nel mercato italiano per l'arco temporale **dal 2011 al 2020**.
- Abbiamo esplorato gli **impatti socio-economici** dell'implementazione di strumenti in silico per la valutazione tossicologica nella ricerca e sviluppo delle aziende chimiche europee, poiché queste ultime hanno la reale opportunità di soddisfare i requisiti legislativi sempre crescenti e di migliorare la conoscenza delle proprietà tossiche delle sostanze studiate, velocemente e a basso costo.
- Per fare alcuni esempi delle **aziende private** con cui sono stati stabiliti contatti nel corso del progetto, possiamo citare 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. nonché alcuni raggruppamenti settoriali all'interno di FEDERCHIMICA (ad esempio **MAPIC**, che rappresenta i produttori di Materie Prime Cosmetiche, e **AVISA**, che è l'Associazione Italiana che rappresenta i produttori di adesivi, sigillanti, pitture, vernici e inchiostri da stampa)



LIFE17 GIE/IT/000461

Durata 01/09/18-30/06/23

Importo totale 1.514.170 Euro

Contributo UE richiesto 60%, 908.499 Euro

IRFMN COORDINATORE DEL PROGETTO Emilio Benfenati,
GESTIONE DEL PROGETTO Alessandra Roncaglioni,
ALTRO CONTATTO 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

ITALIA

