



Metodi QSAR e Metodi Alternativi per la Valutazione della Sicurezza

Corso Valutatore della Sicurezza dei Prodotti Cosmetici

Sestri Levante, 12 - 16 Ottobre 2026

Gruppo di ricerca QSAR in Chimica Ambientale ed Ecotossicologia

Università degli studi dell'Insubria – DiSTA

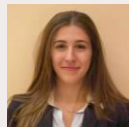
Varese



Prof.ssa Ester Papa – CHEM-01/B
Dipartimento di Scienze Teoriche ed Applicate
ester.papa@uninsubria.it



Dr. Nicola Chirico - Tecnico
Sviluppo software
Chemimetria e QSAR

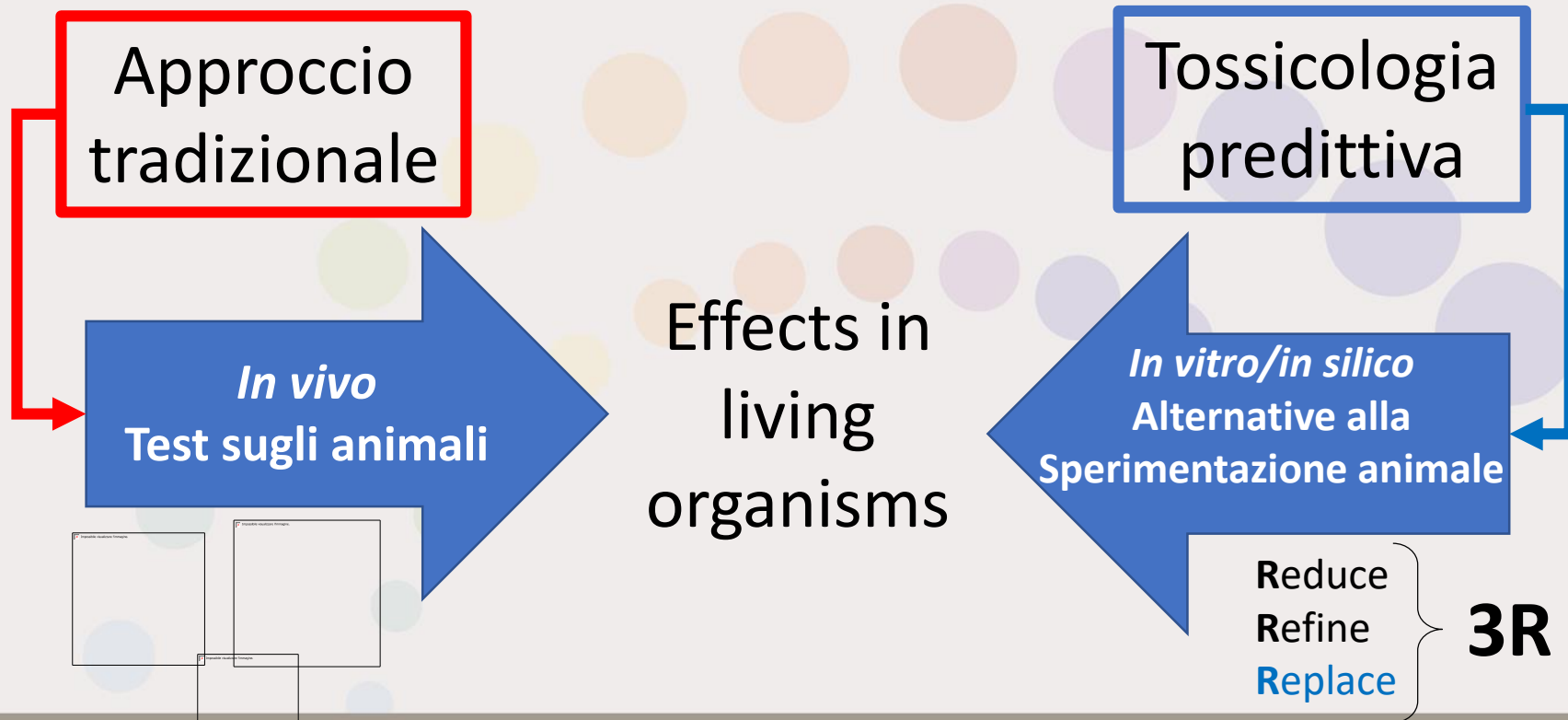


Dr.ssa Arianna Sgariboldi - Incarico di Ricerca
QSAR e Read Across per proprietà PMT e PBT
e indicatori climatici

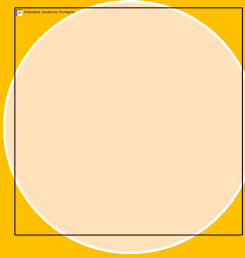
Sommario

1. Dai metodi *in vivo* alle 3R
2. Il contesto regolatorio
3. Le NAMs nel *Risk Assessment*
4. QSAR
5. *Read across*
6. Strumenti *software*
7. Conclusioni

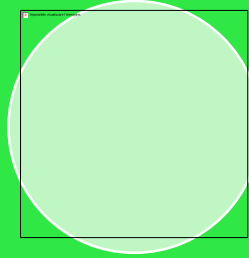
Valutazione della sicurezza chimica



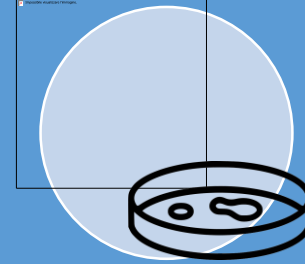
Alternative ai test sugli animali



**Ridurre il
numero di
animali testati**



**Affinare gli
esperimenti per
limitare
l'impatto sugli
animali**

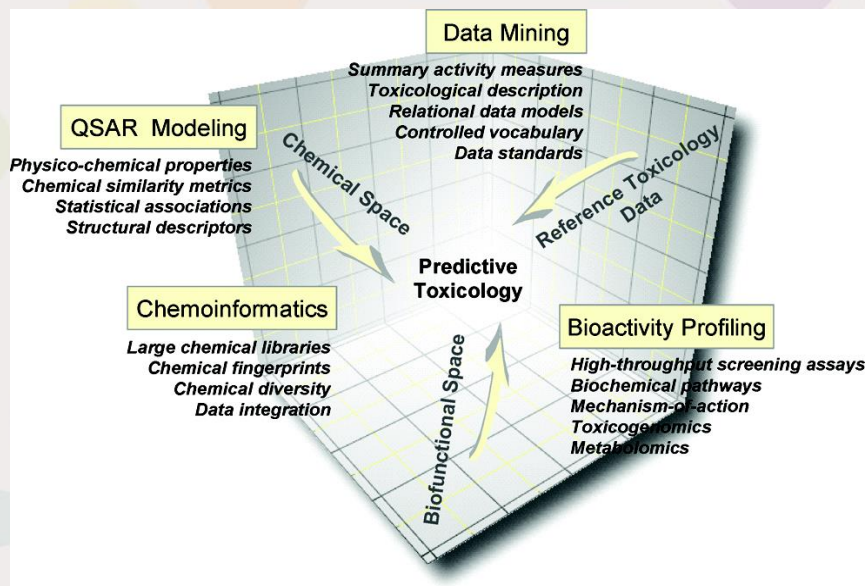


**Sostituire gli
animali con
tecnologie in
vitro e in silico**

3R

La **Tossicologia Predittiva** descrive un approccio multidisciplinare alla valutazione della tossicità chimica che utilizza una serie di metodi di test non animali e approcci computazionali per prevedere gli effetti di una sostanza chimica sui sistemi biologici.

La tossicologia predittiva è la forza trainante dietro l'adozione delle New Approach Methodologies (NAMs).



Richard, *Chem. Res. Toxicol.* 2006, 19, 10, 1257-1262

New Approach Metodologies (NAMs)

- ***In silico***: QSAR (Relazione Struttura-Attività Quantitativa): previsione dell'attività biologica tramite descrittori molecolari per prevenire la sintesi di sostanze pericolose.
- ***Read Across***: Utilizzo dei dati provenienti da analoghi strutturali per colmare le lacune di dati, implementando efficacemente il principio **REDUCE** evitando test ridondanti.
- ***High Throughput Screening (HTS)*** + **genomica, trascrittomica e metabolomica**: valutazioni di sicurezza rapide su una scala irraggiungibile con metodi tradizionali.

Evoluzione delle 3R: Dal benessere animale alla sostenibilità

- Integrazione delle NAMs nella valutazione della pericolosità delle sostanze chimiche per bypassare i limiti predittivi dei tradizionali modelli in vivo.
- Utilizzare strumenti *in silico* per soddisfare i requisiti regolatori, garantendo un alto livello di protezione della salute umana e ambientale e minimizzando al contempo l'impatto della ricerca tossicologica.

L'evoluzione delle 3R: dal benessere etico alla sostenibilità

Era	Driver principale	Tappa chiave
1959-2005	Benessere animale (3R)	Linee Guida - Russell & Burch
2006-2013	Protezione di salute umana e ambiente con riduzione dei test animali	REACH
2009-2013	Sicurezza dei cosmetici senza nuovi test animali	Regolamento Cosmetici 1223/2009
2014-oggi	Integrazione di evidenze meccanicistiche	NAMs, QSAR, Read-Across, WoE
2020-oggi	Chimica Sostenibile	Green Deal, SSbD, NGRA, One Health

Quali sono le alternative *in vitro* ai test sugli animali?

Le alternative *in vitro* si concentrano sulla sostituzione dei modelli animali vivi con sistemi biologici mantenuti in un ambiente artificiale controllato.

- Colture cellulari (2D e 3D)
- Organo su chip
- Modelli di Tessuto Umano Ricostituiti
- Modelli basati su cellule staminali
- Screening ad alta produttività (HTS)

Quali sono le alternative *in silico* ai test sugli animali?

Prevedono le proprietà chimiche utilizzando i dati esistenti, riducendo la necessità di nuovi test sugli animali.

- QSAR
- *Read Across*

QSAR (Relazione Quantitativa Struttura-Attività): Modelli matematici che predicono la tossicità di una molecola (o le proprietà di interesse) basandosi sulle sue caratteristiche chimico-fisiche e strutturali.

Read-Across: Tecnica che permette di "trasferire" i dati tossicologici già esistenti da una sostanza nota a una sostanza priva di dati basandosi sulla loro forte somiglianza chimica e strutturale.

Dove entrano le NAMs nel Risk assessment

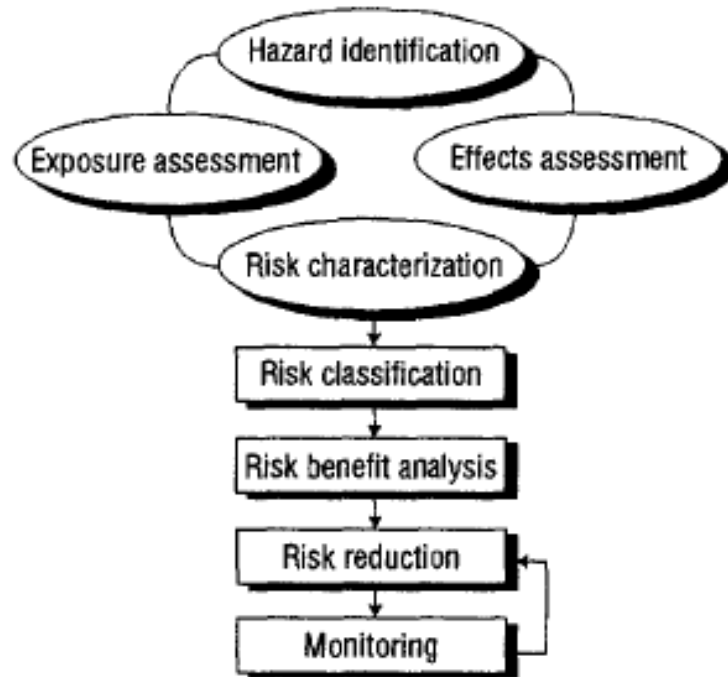


Fig. 1. Steps in the risk management process (Van Leeuwen, 1995b).

Dove entrano le NAMs nel Risk assessment

1. Identificazione del Pericolo (*Hazard Identification*)

Obiettivo: Determinare se un ingrediente cosmetico ha la capacità intrinseca di causare un effetto avverso sulla salute (es. corrosione/irritazione cutanea, mutagenicità, sensibilizzazione).

Paradigma Tradizionale: Uso storicamente basato su modelli *in vivo* su animali (es. test di *Draize* su conigli per l'irritazione oculare e cutanea).

Ingresso delle NAMs: Sostituzione totale dei test animali per molti endpoint localizzati. Si utilizzano modelli computazionali QSAR per identificare *alert* strutturali e test *in vitro/in chemico* convalidati per verificare l'effetto citotossico o biochimico diretto.



2. Caratterizzazione del Pericolo (*Hazard Characterization / Effect Assessment*)

Obiettivo: Stabilire la relazione dose-risposta e identificare la soglia tossicologica critica.

Paradigma Tradizionale: Somministrazione ripetuta a lungo termine per identificare la dose massima priva di effetti avversi osservabili.

Ingresso delle NAMs: Determinazione della concentrazione minima efficace in sistemi cellulari umani avanzati o modelli microfisiologici (Organ-on-a-chip). Questo valore *in vitro* (POD, *Point of Departure*) viene poi convertito in una dose equivalente nell'uomo tramite modelli matematici di farmacocinetica su base fisiologica (PBPK) e procedure di estrapolazione IVIVE (*In Vitro to In Vivo Extrapolation*).

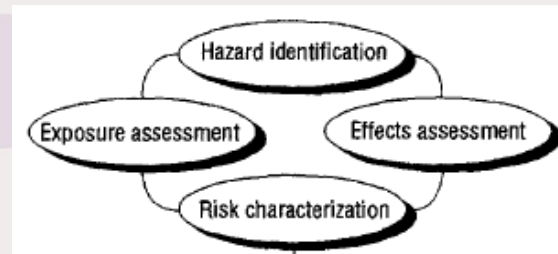
Dove entrano le NAMs nel Risk assessment

3. Valutazione dell'Esposizione (*Exposure Assessment*)

Obiettivo: Calcolare la quantità di ingrediente che entra realmente in contatto con l'organismo.

Paradigma Tradizionale: Calcolo basato su modelli teorici o test di penetrazione e tossicocinetica condotti sulla cute di animali da laboratorio (es. ratti).

Ingresso delle NAMs: Definizione precisa della biodisponibilità e del tasso di assorbimento cutaneo.



4. Caratterizzazione del Rischio (*Risk Characterization*)

Obiettivo: Fase di sintesi matematica e concettuale per stabilire se l'uso dell'ingrediente nelle condizioni d'uso previste è sicuro per il consumatore.

Paradigma Tradizionale: In ambito cosmetico il Calcolo del Margine di Sicurezza (MoS) si ottiene dividendo il NOAEL (animale) per la dose di esposizione sistemica (SED). Un $MoS \geq 100$ determina la sicurezza.

Ingresso delle NAMs: Il processo matematico non richiede nuovi test, ma una rigorosa integrazione dei dati. Il valutatore effettua un peso dell'evidenza (*Weight of Evidence* - WoE), integrando le risultanze biologiche e computazionali delle fasi precedenti all'interno di un framework di *Next Generation Risk Assessment* (NGRA) per validare che l'esposizione sia ampiamente inferiore alla soglia di attivazione biologica umana.

Uso regolatorio delle NAMs in Europa

Framework / Legislation	Method explicitly supported	Regulatory reference	Regulatory relevance
REACH (EC) No 1907/2006	(Q)SARs	Annex XI, Section 1.3	Explicit acceptance of (Q)SAR results as an alternative to experimental testing, provided validity, applicability domain, adequacy for risk assessment/classification and documentation requirements are fulfilled.
REACH (EC) No 1907/2006	Read-Across / Substance Grouping	Annex XI, Section 1.5	Explicit support for grouping and read-across approaches as alternatives to generating new experimental data.
Cosmetics Regulation (EC) No 1223/2009	Alternative methods (NAMs)	Article 18 – Animal Testing	Requires replacement of animal testing by validated alternative methods where available; major regulatory driver for NAM development and implementation.
Biocidal Products Regulation (EU) No 528/2012	Alternative methods / reduction of animal testing	Data-sharing and vertebrate-testing provisions	Supports the use of alternative approaches and minimisation of vertebrate testing
CLP (EC) No 1272/2008	Weight-of-evidence approaches	Classification framework	Classification may rely on multiple lines of evidence
SSbD Framework (European Commission / JRC)	QSARs, Read-Across, NAMs	SSbD Framework	Predictive methods support early hazard assessment and the design of safer and more sustainable chemicals and materials.

Regolamento (CE) n. 1907/2006 concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH)

L'obiettivo del regolamento REACH) è stabilito nel relativo preambolo che prevede:

*“Il presente regolamento dovrebbe inoltre **promuovere lo sviluppo di metodi alternativi** per la valutazione dei pericoli che le sostanze comportano”.*

Su questa linea, l'articolo 13 del regolamento REACH dispone che:

“Le informazioni relative alle proprietà intrinseche delle sostanze possono essere acquisite con mezzi diversi dai test per quanto riguarda la tossicità umana, le informazioni sono acquisite, ove possibile, ricorrendo a mezzi diversi dai test su animali vertebrati, attraverso l'uso di metodi alternativi, ad esempio metodi in vitro o modelli di relazioni qualitative o quantitative struttura-attività o dati relativi a sostanze strutturalmente affini (raggruppamento o metodo del nesso esistente «read-across»)”

Costo potenziale di REACH con e senza NAMs

Impegno iniziale: fornire dati per oltre 30.000 sostanze chimiche (2007 – 2018)

REACH Cost Estimates: EUR 21405 (Van der Jagt et al., 2004)

The study estimated costs based on different levels of **alternative method acceptance**:

Scenario	Estimated Testing Cost	Estimated Animal Use	Key Assumption
Baseline (High)	€2.3 Billion	3.9 Million animals	100% traditional <i>in vivo</i> testing (no alternatives).
Mid-Range (Accepted)	€1.5 Billion	2.6 Million animals	Significant use of QSAR and Read-across for common endpoints.
Low-End (High Innovation)	€1.1 Billion	1.9 Million animals	Maximum integration of <i>in silico</i> and <i>in vitro</i> methodologies.

Da circa 20 anni l'Unione Europea (UE) si è apertamente impegnata a eliminare gradualmente la sperimentazione sugli animali

IMPERATIVO ETICO

OPPORTUNITA'
per la competitività industriale

Tra il 2015 e il 2023, oltre 15 milioni di animali sono stati utilizzati per i test per scopi regolatori nell'UE, con quasi il 40% di questi per valutazioni di sicurezza chimica



progressi complessivi troppo lenti

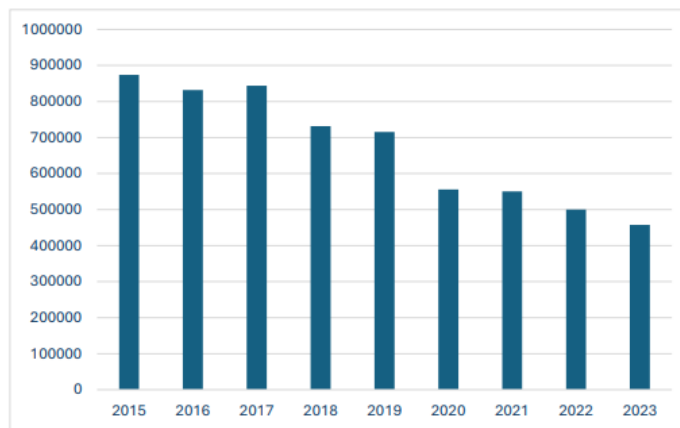


Figure 1: Number of uses of animals for toxicity and other safety testing

Roadmap towards phasing out animal testing for chemical safety assessments (https://single-market-economy.ec.europa.eu/document/download/dff698bf-4852-4898-9f0d7878382fbff6_en?filename=C_2026_3497_F1_COMMUNICATION_FROM_COMMISSION_EN_V4_P1_4771149.PDF)

2023 - Roadmap towards phasing out animal testing for chemical safety assessments

Nel 2023, in risposta all'iniziativa dei cittadini europei '*Save Cruelty-Free Cosmetics – Commit to a Europe Without Animal Testing*', la Commissione si è impegnata a sviluppare una roadmap completa per eliminare gradualmente i test sugli animali per le valutazioni della sicurezza chimica

- **Impegno *Unyielding* (Inamovibile):** Garantire che i nuovi approcci non-animali offrano un livello di protezione della salute umana, animale e dell'ambiente equivalente o superiore ai metodi tradizionali.
- **Base Scientifica:** Supportata da uno *Staff Working Document* (SWD(2026) 144), che definisce nel dettaglio le evidenze scientifiche e le azioni proposte
- **Processo Evolutivo:** Le azioni attuali rappresentano l'inizio della transizione; la roadmap prevede l'integrazione di ulteriori misure in base ai progressi futuri.

2023 - Roadmap towards phasing out animal testing for chemical safety assessments

Raccomandazioni mirate che coprono **15 domini legislativi** chiave, suddivisi nei principali settori industriali:

- Sostanze chimiche industriali e **prodotti di consumo**
- Pesticidi, biocidi e additivi per alimenti/mangimi
- Farmaci chimici e biocompatibilità dei dispositivi medici

L'attuazione rispetta le diversità procedurali di ciascun settore, applicando raccomandazioni personalizzate che aderiscono rigorosamente ai protocolli legislativi di ogni specifico dominio.

Integrazione dell'approccio One Health per garantire un modello di valutazione della sicurezza olistico, sostenibile e a tutela della salute umana, animale e dell'ambiente.

I Metodi *In Silico*: QSAR e *Read across* nella Sicurezza Cosmetica

Colmare i gap di dati tossicologici in conformità con il Regolamento (CE) n. 1223/2009

- 2013: piena entrata in vigore del divieto europeo di commercializzazione dei cosmetici testati sugli animali (Art. 18, Reg. (CE) n. 1223/2009).
- Il Valutatore della Sicurezza deve comunque garantire l'assenza di rischi, anche senza nuovi dati in vivo.
- Nonostante il QSAR non fosse esplicitamente citato nell'articolo 18, il quadro normativo e i documenti interpretativi successivi* riconoscono l'utilità degli approcci computazionali.

*SCCS Notes of Guidance (12^a Revisione, SCCS/1647/22)

Come supportare scientificamente le previsioni per l'accettazione delle autorità

La Sinergia tra i due Metodi:

- Spesso il QSAR viene utilizzato come supporto al *Read-Across*: i modelli computazionali aiutano a dimostrare che due molecole simili si comporteranno nello stesso modo nell'organismo (stessa reattività, stesso metabolismo).
- Entrambi fanno parte di un approccio *Weight of Evidence* (WoE), unendo più indizi scientifici (*in silico* + dati *in vitro* storici) per giungere a una conclusione solida.

Criteri Rigidi per il Valutatore della Sicurezza:

- **Dominio di Applicabilità (per il QSAR):** La sostanza deve rientrare nel range di molecole o proprietà/attività su cui il modello è stato addestrato, altrimenti la predizione non è affidabile.
- **Giustificazione del Raggruppamento (per il *Read-Across*):** Bisogna dimostrare scientificamente *perché* le sostanze sono analoghe (es. stessi gruppi funzionali, precursori o metaboliti comuni). Non basta la somiglianza visiva della formula.
- **Il Ruolo del Tossicologo:** Le linee guida ECHA/SCCS specificano che un report automatico del software non è sufficiente. Ogni *Read-Across* e QSAR deve essere debitamente motivato e firmato dal valutatore esperto.



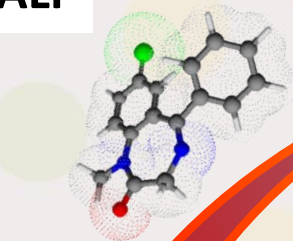
QSAR in breve

Cos'è il QSAR e come lo utilizziamo?

I modelli quantitativi di attività strutturale (proprietà) sono funzioni matematiche che identificano le relazioni quantitative tra la struttura molecolare (descrittori/proprietà molecolari) e l'attività biologica (proprietà di interesse) delle molecole

DATI SPERIMENTALI

100-51-6	-1.0563	-1.0999	-	-
100-52-7	-1.0885	-1.07143	-	-
101-97-3	-1.3034	-	-	-
102-16-9	-	-	-	-
102-19-2	-	-	-	-
102-76-1	-1.1385	-0.70278	-	-
103-45-7	-1.3496	-1.3496	-	-
103-59-3	-	-	-	-
104-21-2	-	-	-	-
104-50-7	-	-	-	-
104-55-2	-1.2126	-1.3978	-	-
104-57-4	-1.01242	-	-	-
104-61-0	-	-1.44902	-	-
104-67-6	-2.002	-	-	-
104-76-7	-1.4573	-1.2835	-	-1.9119
105-37-3	-1.9321	-	-	-
105-53-3	-1.9942	-1.6019	-	-
105-54-4	-2.0492	-	-	-
105-87-3	-1.50882	-1.6105	-	-
106-02-5	-	-	-	-
106-22-9	-	-	-	-
106-24-1	-1.3694	-1.35616	-	-
106-25-2	-1.4653	-	-	-
106-27-4	-	-	-	-
106-32-1	-	-	-	-
106-33-2	-	-	-	-
106-44-5	-	-	-	-0.5713
106-72-9	-	-	-	-
107-75-5	-	-	-	-
107-92-6	-1.2313	-1.15217	-	-
1072-83-9	-	-	-	-
108-64-5	-	-	-	-
108-95-2	-0.7359	-	-0.2747	-0.5264
109-08-0	-1.2819	-	-	-
109-20-6	-	-	-	-
109-21-7	-	-	-	-
109-73-9	-	-	-	-1.03924
109-94-4	-1.3977	-	-2.5922	-



$$Y=f(X)$$

PREDIZIONI

100-51-6	-1.0563	-1.0999	-1.443	-0.6668
100-52-7	-1.0885	-1.07143	-1.3744	-0.8875
101-97-3	-1.3034	-1.3655	-1.5123	-1.5742
102-16-9	-1.2145	-1.5738	-1.3497	-1.0897
102-19-2	-1.5377	-1.7303	-	-2.0214
102-76-1	-1.1385	-0.70278	-	-2.5536
103-45-7	-1.3496	-1.3496	-1.7372	-1.5003
103-59-3	-1.3523	-1.3188	-1.74	-1.9045
104-21-2	-1.2092	-1.1971	-0.7308	-2.0485
104-50-7	-1.4909	-1.26	-2.3626	-1.716
104-55-2	-1.2126	-1.3978	-1.5437	-1.2726
104-57-4	-1.01242	-1.333	-1.5437	-1.2726
104-61-0	-1.6966	-1.44902	-	-1.6952
104-67-6	-2.002	-1.3763	-	-1.6683
104-76-7	-1.4573	-1.2835	-2.4694	-1.9119
105-37-3	-1.9322	-1.2823	-1.7491	-2.4153
105-53-3	-1.9942	-1.6019	-	-2.4086
105-54-4	-2.0492	-1.4169	-2.4575	-2.3252
105-87-3	-1.50882	-1.6105	-1.7937	-
106-02-5	-1.6626	-1.5227	-2.5716	-1.1901
106-22-9	-1.2157	-1.3354	-2.7615	-2.3079
106-24-1	-1.3684	-1.35616	-2.1884	-2.2429
4653	-1.3065	-3.0244	-2.2803	-
7525	-1.6177	-2.1153	-2.6099	-
6963	-1.5134	-2.1127	-2.128	-
6759	-1.5917	-2.2361	-2.051	-
0.932	-	-	-0.5713	-1.0491
5403	-1.2656	-2.4399	-2.3552	-
3505	-1.3795	-2.4174	-2.1804	-
2313	-1.15217	-2.209	-1.3932	-

- Colmare ed evidenziare le lacune di dati
- Prioritizzare le sostanze chimiche
- Progettare sostanze chimiche più sicure

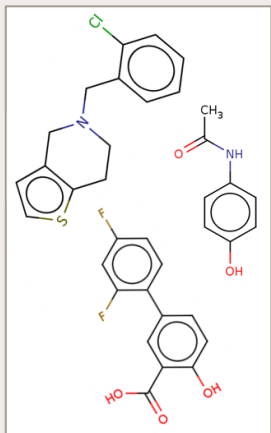
Metodi QSAR

Sostanze
Chimiche

Descrittori molecolari

Modelli
QSAR

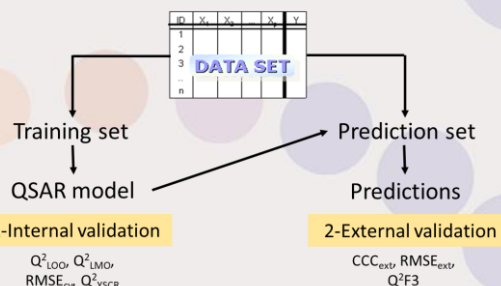
Predizioni



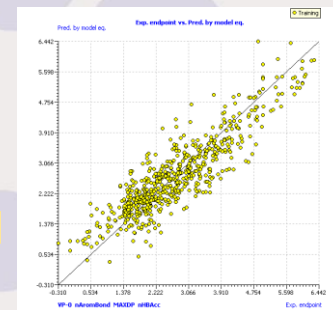
Coordinate 2D o 3D
(ad esempio SMILES,
*.sdf, *.mol...)

CAS	AMW	Sv	Ss	Mv	Me	Ms
000050-29-3	12.66	21.69	45.81	0.77	1.03	2.41
000050-30-6	12.73	11.22	33.89	0.75	1.06	3.08
000050-31-7	15.03	11.92	37.67	0.79	1.09	3.14
000050-32-8	7.89	23.59	37.33	0.74	0.98	1.87
000051-28-5	10.83	11.14	49	0.66	1.1	3.77
000051-44-5	12.73	11.22	33.89	0.75	1.06	3.08
000055-38-9	8.98	19.38	35.81	0.63	1.01	2.24
000055-63-0	10.77	11.67	60.83	0.56	1.14	4.06
000056-23-5	30.76	5	17.69	1	1.21	3.54
000056-38-2	9.1	19.71	49.31	0.62	1.03	2.74
000057-15-8	11.83	9.6	24.83	0.64	1.05	3.1
000057-74-9	17.07	19.79	46.81	0.82	1.07	2.6
000058-89-9	16.16	13.79	32.67	0.77	1.07	2.72
000058-90-2	17.84	11.11	32.78	0.85	1.1	2.98
000059-50-7	8.91	10.6	23.11	0.66	1.01	2.57

Software proprietario o libero



Sviluppo e validazione dei modelli
seguendo le linee guida OECD
(OECD, 2007)



Previsione dell'attività o
della proprietà di
interesse per le sostanze
chimiche esistenti e nuove

Ingredienti essenziali

BUONI DATI DI INPUT

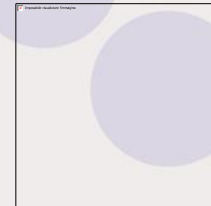
Dati sperimentali di alta qualità sono necessari per ricercare la relazione Struttura - Attività

INFORMAZIONI STRUTTURALI SIGNIFICATIVE

Buona rappresentazione della struttura chimica

MISURE DI VALIDAZIONE

Modelli quantitativi validate mediante metriche adeguate



Cura dei dati

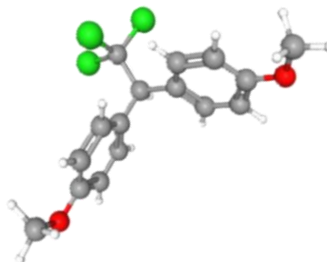
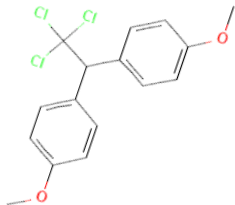
- I dati sperimentali devono essere verificati per verificarne l'accuratezza nella letteratura originale. La valutazione della qualità può essere effettuata sulla base della descrizione delle informazioni sperimentali e a seconda della disponibilità di protocolli di test armonizzati, ad esempio le Linee Guida OECD
- Le strutture molecolari devono essere rappresentate correttamente poiché sono l'input per il calcolo dei descrittori molecolari

La cura manuale dei dati sperimentali può includere l'eliminazione di record inadeguati o incoerenti

Descrittori molecolari

Convertono le strutture molecolari in variabili numeriche

COc1ccc(cc1)C(C(Cl)(Cl)Cl)c1ccc(cc1)OC



CAS	AMW	Sv	Ss	Mv	Me	Ms
000050-29-3	12.66	21.69	45.81	0.77	1.03	2.41
000050-30-6	12.73	11.22	33.89	0.75	1.06	3.08
000050-31-7	15.03	11.92	37.67	0.79	1.09	3.14
000050-32-8	7.89	23.59	37.33	0.74	0.98	1.87
000051-28-5	10.83	11.14	49	0.66	1.1	3.77
000051-44-5	12.73	11.22	33.89	0.75	1.06	3.08
000055-38-9	8.98	19.38	35.81	0.63	1.01	2.24
000055-63-0	10.77	11.67	60.83	0.56	1.14	4.06
000056-23-5	30.76	5	17.69	1	1.21	3.54
000056-38-2	9.1	19.71	49.31	0.62	1.03	2.74
000057-15-8	11.83	9.6	24.83	0.64	1.05	3.1
000057-74-9	17.07	19.79	46.81	0.82	1.07	2.6
000058-89-9	16.16	13.79	32.67	0.77	1.07	2.72
000058-90-2	17.84	11.11	32.78	0.85	1.1	2.98
000059-50-7	8.91	10.6	23.11	0.66	1.01	2.57
000060-29-7	4.94	7.5	10.5	0.5	0.98	2.1
000060-51-5	9.55	14.17	31.97	0.59	1.02	2.66

Queste sono le variabili X (variabili indipendenti) che vengono utilizzate come input per lo sviluppo dei modelli QSAR

Descrittori molecolari

Suddivisi in due classi principali:

misure sperimentali: es. log P, refrattività molare, momento dipolare e, in generale, proprietà chimico-fisiche.

descrittori molecolari teorici: derivano da una rappresentazione simbolica della molecola e possono essere ulteriormente classificati in base ai diversi tipi di rappresentazione molecolare.

La differenza fondamentale tra descrittori teorici e misurati sperimentalmente è che i descrittori teorici non contengono errori statistici dovuti al rumore sperimentale, a differenza delle misurazioni sperimentali.

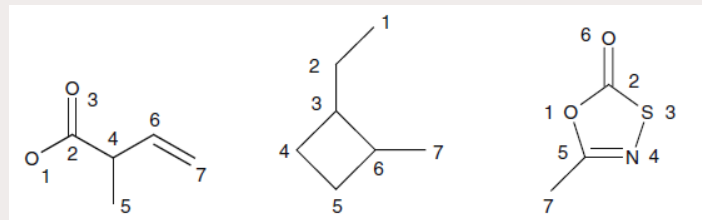
V. Consonni, R. Todeschini, *Molecular Descriptors*, in T. Puzyn et al. (eds.), *Recent Advances in QSAR Studies*, 29–102.

Panoramica dei descrittori – esempi più semplici 0D, 1D e 2D

Descrittori 0D e 1D: sono semplici descrittori molecolari derivati contando alcuni tipi di atomi o frammenti strutturali nella molecola, così come proprietà fisico-chimiche ad esempio, il peso molecolare, il numero di donatori/accettori di legami a idrogeno, il numero di gruppi OH. I descrittori 0D e 1D possono sempre essere facilmente calcolati, sono interpretati naturalmente, non richiedono ottimizzazione della struttura molecolare e sono indipendenti da qualsiasi problema conformazionale.

Descrittori 2D: sono derivati da algoritmi applicati a una rappresentazione topologica (grafo molecolare 2D), solitamente chiamati descrittori topologici. La rappresentazione bidimensionale di una molecola considera come gli atomi sono connessi, cioè definisce la connettività degli atomi nella molecola in termini della presenza e, in ultima analisi, della natura dei legami chimici. Il grafo molecolare rappresenta la connettività degli atomi in una molecola indipendentemente dai parametri metrici come le distanze interatomiche di equilibrio tra nuclei, gli angoli di legame e gli angoli di torsione. I sistemi di notazione lineare (ad esempio SMILES) sono rappresentazioni bidimensionali alternative al grafo molecolare.

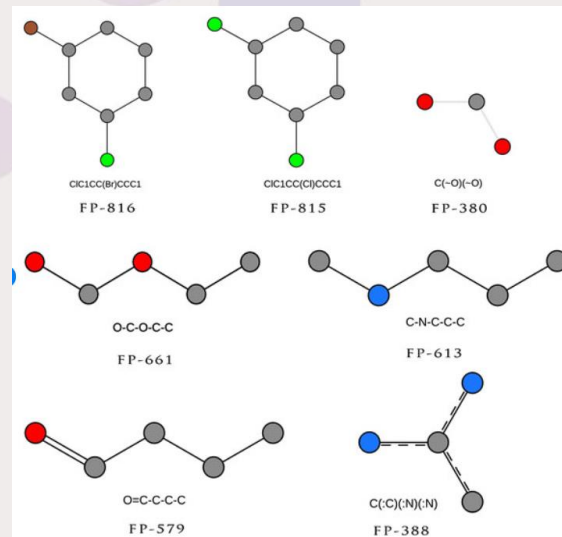
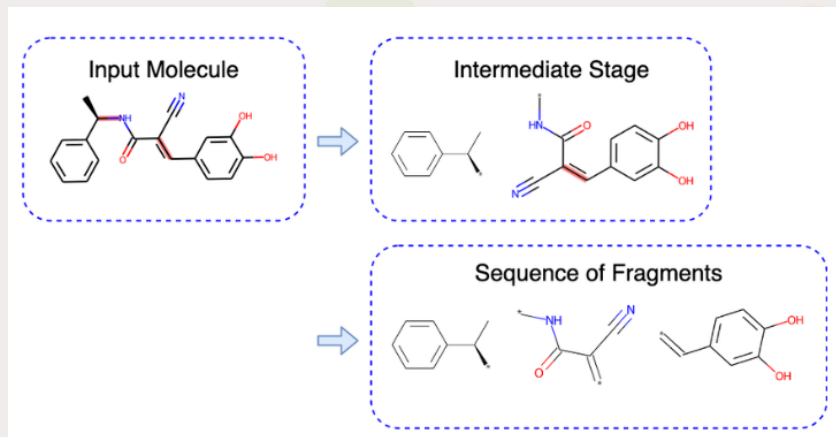
Esempi di grafi molecolari *H-depleted* per 2-methyl-3-butenic acid, 1-ethyl-2-methyl-cyclobutan, and 5-methyl-1,3,4-oxathiazol-2-one.



Frammenti e *Fingerprints*

Codificano la presenza/assenza di sottostrutture

- *Fingerprints* strutturali
- Descrittori basati su frammenti



Pham, Thai-Hoang & Xie, Lei & Zhang, Ping. (2022). FAME: Fragment-based Conditional Molecular Generation for Phenotypic Drug Discovery. 10.1101/2022.01.21.477292.

Creazione di modelli QSAR

Sviluppo dei modelli di

- Classificazione/ Regressione

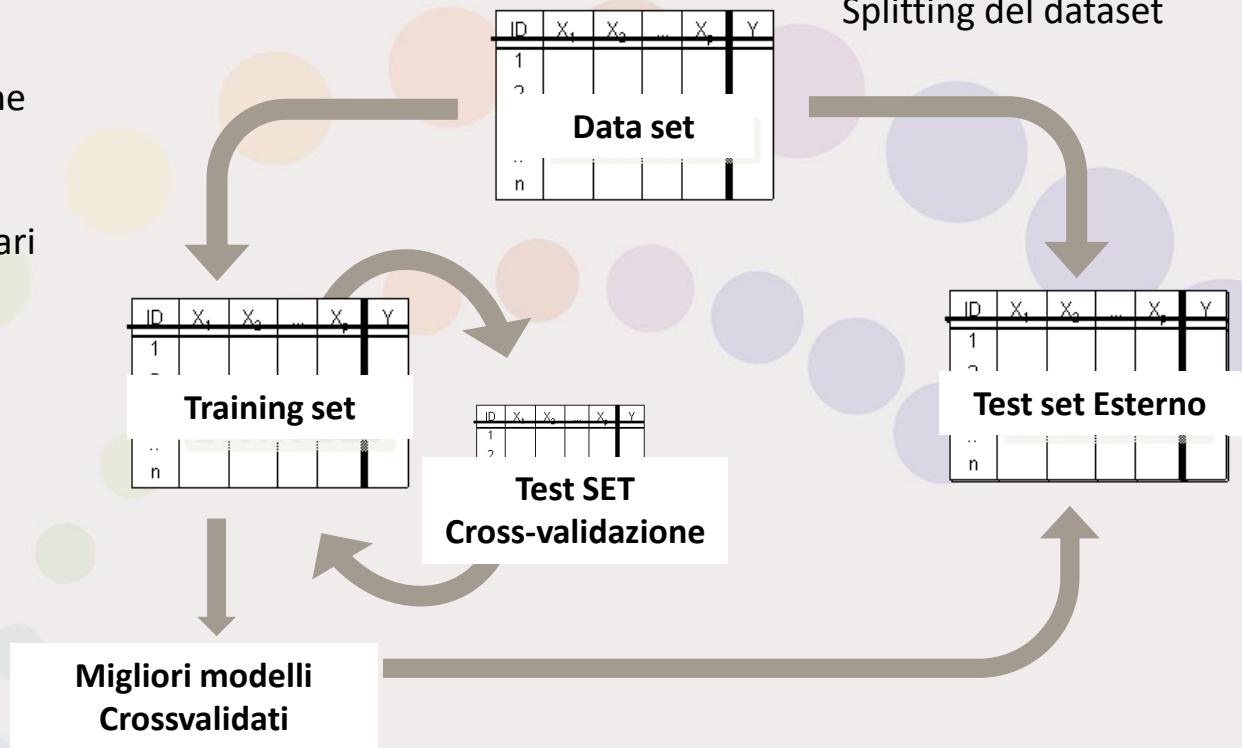
Utilizzando

- Metodi Lineari/non lineari
- Selezione delle variabili
- Validazione interna
- Validazione esterna
- Diagnostica/Dominio

Cura del dataset

Esplorazione del dataset

Splitting del dataset



Dominio di applicabilità e diagnostica

Il dominio di applicabilità aiuta a identificare il QSAR più appropriato per generare previsioni.

- Quantifica lo spazio di applicabilità considerato attendibile
- Intervallo dei descrittori, intervallo della risposta
- Analisi di similarità strutturale
- Quantificazione matematica del dominio del modello (ad esempio tramite approccio basato sul *leverage* = distanza dal centroide del modello)
- Grafici di diagnostica (ad esempio Pred. vs. Obs., Residui vs. Pred., distribuzione dei residui, curve ROC...)

Principi OECD per l'accettabilità internazionale dei QSAR nella regolamentazione*

Per facilitare la considerazione di un modello QSAR a fini regolatori, dovrebbe essere associato alle seguenti informazioni:

- 1) *a defined endpoint*
- 2) *an unambiguous algorithm*
- 3) *a defined domain of applicability*
- 4) *appropriate measures of goodness-of-fit, robustness and predictivity*
- 5) *a mechanistic interpretation, if possible*

*OECD 2004 Report from the Expert Group on (Q)SAR Validation for Regulatory Purposes. OECD Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment No. 49. Successivi documenti regolatori: OECD 2007, Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models. OECD Series on Testing and Assessment No. 69; (Q)SAR Assessment Framework: Guidance for the Regulatory Assessment of (Quantitative) Structure-Activity Relationship Models, Predictions, and Results Based on Multiple Predictions. OECD Series on Testing and Assessment No. 386.

QSAR Models Reporting Format (QMRF) – JRC 2008

JRC Database (European Commission)

- Il JRC QSAR Model Database è stato creato per semplificare l'uso dei modelli QSAR sviluppati secondo i principi OECD
- Il database è liberamente accessibile da internet. Le informazioni riguardanti lo sviluppo e la validazione dei modelli QSAR sono incluse nei rapporti QMRF (QSAR Model Reporting Format).

Struttura del QMRF



- 1 Qsar Identifier
- 2 General Information
- 3 Defining the Endpoint OECD P1
- 4 Defining the Algorithm OECD P2
- 5 Defining the AD OECD P3
- 6 Internal Validation OECD P4
- 7 External Validation OECD P4
- 8 Mechanistic Interpr. OECD P5
- 9 Miscellaneous info
- 10 Summary (JRC Inventory data)

	QMRF identifier (JRC Inventory): To be entered by JRC		
	QMRF Title: <i>Insubria QSPR PaDEL-Descriptor model for octanol-air partition coefficient (logK_{oa}) prediction of Polybrominated Diphenyl Ethers.</i>		
	Printing Date: Jan 20, 2014		

1. QSAR identifier

1.1. QSAR identifier (title):

Insubria QSPR PaDEL-Descriptor model for octanol-air partition coefficient (logK_{oa}) prediction of Polybrominated Diphenyl Ethers.

1.2. Other related models:

E. Papa, S. Kovarich, P. Gramatica, 2009, Validation and Inspection of the Applicability Domain of QSPR Models for Physicochemical Properties of Polybrominated Diphenyl Ethers, QSAR & Comb.Sci. 28, 790-796 [9].

1.3. Software coding the model:

[1] PaDEL-Descriptor 2.18 A software to calculate molecular descriptors and fingerprints <http://padel.nus.edu.sg/software/padeldescriptor/index.html>

[2] QSARINS 1.2 Software for the development, analysis and validation of QSAR MLR models paola.gramatica@uninsubria.it www.qsar.it

2. General information

2.1. Date of QMRF:

20/11/2013

2.2. QMRF author(s) and contact details:

[1] Stefano Cassani DiSTA, University of Insubria (Varese - Italy) +390332421439 stefano.cassani@uninsubria.it www.qsar.it

[2] Alessandro Sangion DiSTA, University of Insubria (Varese - Italy) +390332421439 a.sangion@hotmail.it www.qsar.it

[3] Paola Gramatica DiSTA, University of Insubria (Varese - Italy) paola.gramatica@uninsubria.it www.qsar.it

2.3. Date of QMRF update(s):

2.4. QMRF update(s):

2.5. Model developer(s) and contact details:

[1] Stefano Cassani DiSTA, University of Insubria (Varese - Italy) +390332421439 stefano.cassani@uninsubria.it www.qsar.it

[2] Paola Gramatica DiSTA, University of Insubria (Varese - Italy) paola.gramatica@uninsubria.it www.qsar.it

2.6. Date of model development and/or publication:

July 2013

2.7. Reference(s) to main scientific papers and/or software package:

[1] Gramatica P., et al. QSARINS: A new software for the development, analysis and validation of QSAR MLR models, J. Comput. Chem. (Software News and Updates), 2013, 34 (24), 2121-2132 [1]

[2] Gramatica P., et al. QSARINS-Chem: Insubria Datasets and New QSAR/QSPR Models for Environmental Pollutants in QSARINS, submitted to J. Comput. Chem. (Software News and Updates), 2013.

Il nuovo *Guidance Document on the (Q)SAR Assessment Framework (QAF)*

OECD Series on Testing and Assessment, No. 384 (2023)

Il nuovo Quadro di Valutazione (Q)SAR (QAF) è l'attuale linea guida di riferimento per la valutazione regolatoria dei modelli e delle previsioni (Q)SAR.

Pubblicato dall'OECD nel 2023 e aggiornato alla fine del 2024, è stato sviluppato da un gruppo di esperti guidato da ECHA e dall'Istituto Nazionale della Salute (ISS) italiano.

- offre un approccio sistematico basato su checklist che consente a regolatori e industria di valutare l'adeguatezza scientifica dei risultati computazionali in modo coerente
- è organizzato in tre livelli gerarchici di valutazione

Livello 1: Validità del modello

Basato sui 5 principi originali dell'OECD (ad esempio *endpoint* definito, algoritmo univoco...).

Garantisce che lo strumento matematico sottostante sia scientificamente robusto e documentato in modo trasparente (tipicamente tramite un QMRF).

Livello 2: Affidabilità delle Predizioni (singola sostanza e singolo modello)

Anche un modello valido può produrre una previsione errata per una specifica sostanza chimica.

In questo livello il QAF valuta se la sostanza di interesse è inclusa nel Dominio di Applicabilità (AD) del modello e l'affidabilità della predizione tipicamente tramite un rapporto chiamato *QSAR Prediction Reporting Format* (QPRF)).

Livello 3: Valutazione dei risultati derivanti da predizioni multiple

Valutazione dell'adeguatezza del risultato computazionale per uno scopo legale specifico (ad esempio, registrazione, classificazione o valutazione del rischio REACH). Gestisce la complessità quando si utilizzano più modelli o più approcci in parallelo per stimare lo stesso effetto su una o più sostanze.

Utilizza un nuovo formato di reportistica chiamato *QSAR Results Reporting Format* (Q)SAR (QRRF).



Read Across (RAX) in breve

Cos'è il *Read-across* (RAX)?

Il *Read-across* è una tecnica utilizzata per colmare delle lacune di dati. A questo scopo le informazioni relative ad un end point disponibili per una sostanza chimica vengono utilizzate per predire lo stesso end point per un'altra sostanza chimica considerata simile alla sostanza precedente.

Il *Read-across* può fornire un risultato qualitativo o quantitativo.

Testo di riferimento per queste slides:

Guida pratica 6: Presentazione di read-across e categorie

https://www.mase.gov.it/portale/documents/d/guest/echa_guida_pratica6-pdf

Creazione di una categoria

Sostanze caratterizzate da simili proprietà chimico-fisiche, tossicologiche ed ecotossicologiche, in virtù della loro similarità strutturale, possono essere considerate come un gruppo o una categoria di sostanze.

Le proprietà di sostanze appartenenti ad uno stesso gruppo o categoria, possono essere estese alle altre sostanze del gruppo.

	Sostanza A	Sostanza B	Sostanza C	Sostanza D
Proprietà				

Creazione di una categoria

Le norme specificate nell'allegato XI del regolamento REACH stabiliscono che una categoria può essere definita in base a:

- 1) **Struttura chimica**, ad esempio un gruppo funzionale comune e/o variazioni incrementali di lunghezza della catena di carbonio all'interno della categoria.
- 2) **Proprietà comuni**, ad esempio metaboliti o prodotti di degradazione ambientale
- 3) **Andamento costante di variazione** dell'intensità delle proprietà all'interno della categoria.

Utilizzo del *Read-across*

Il *Read across* può essere utilizzato per:

- Evitare la sperimentazione non necessaria.
- Definire ulteriori necessità di sperimentazione nell'ambito di strategie integrate (ITS) per far sì che questa sia efficacemente indirizzata.
- Supportare una decisione per uno specifico end point regolatorio attraverso un approccio basato sul peso dell'evidenza (*weight of evidence*).

Come si usa il *Read across* per colmare le lacune di dati?

- **Relazione uno a uno** - una sostanza analoga utilizzata per realizzare una stima per una singola sostanza chimica.
- **Relazione uno a molti** - una sostanza analoga utilizzata per realizzare stime per due o più sostanze chimiche.
- **Relazione molti a uno** - due o più sostanze analoghe utilizzate per realizzare una stima per una singola sostanza chimica.
- **Relazione molti a molti** - due o più sostanze analoghe utilizzate per realizzare stime per due o più sostanze chimiche.

	Sostanza A	Sostanza B	Sostanza C	Sostanza D
Proprietà				



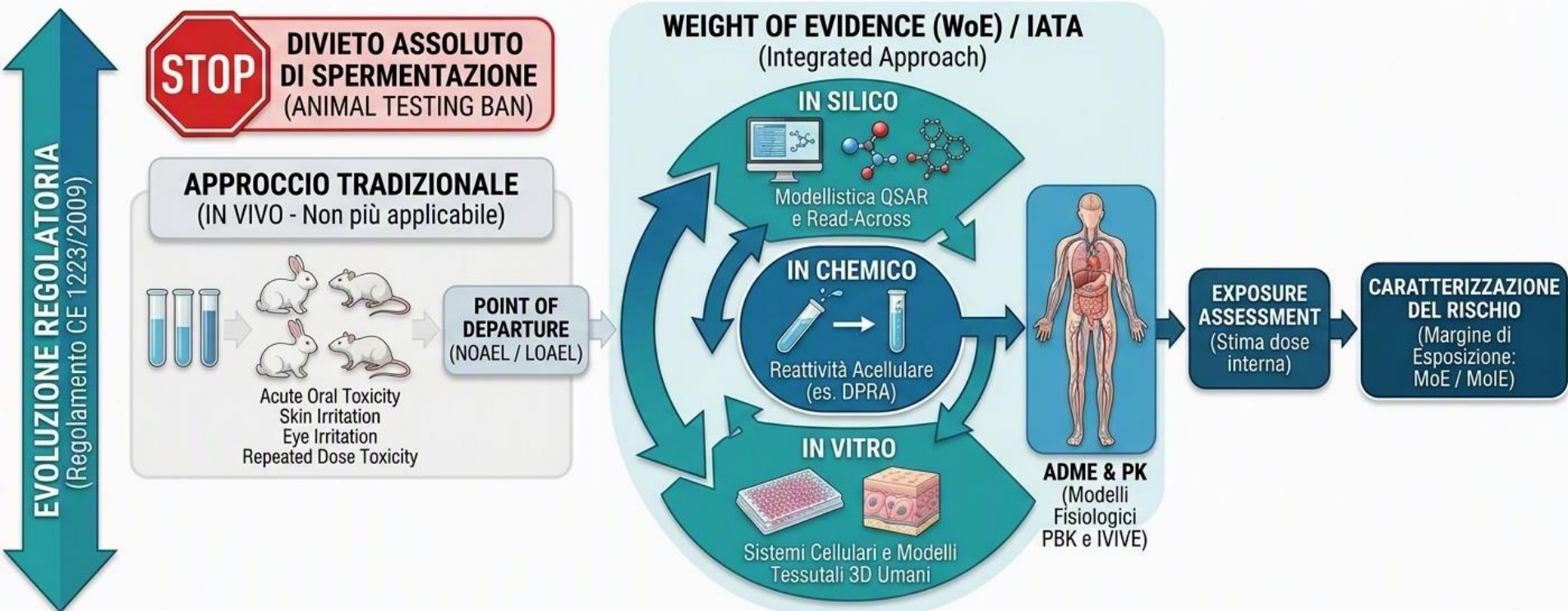
Valutazione complessiva su adeguatezza e presentazione del risultato

- Il *Read across* può essere utilizzato per predire il risultato per un singolo end point o per end point multipli, se sono disponibili dati.
- La solidità di una categoria dipende dalla qualità e dalla quantità dei dati disponibili per i membri della categoria e dal grado di somiglianza (strutturale, metabolica, modo di azione/attività) dei membri, oltre che dalle tipologia di endpoint.
- Quando un fascicolo di registrazione contiene una categoria chimica è necessario includere una valutazione della validità dell'approccio di raggruppamento per scopi di regolamentazione.
- In ogni caso, una predizione mediante *Read-across* o (Q)SAR può essere utilizzata come parte di un approccio basato sul weight of evidence o come informazione di supporto.

Applicazione del *Read across* in ambito regolatorio

Criterio di Valutazione	Ambito Cosmetico	Ambito Chimico Industriale (REACH)	Contesto Internazionale (Generale OECD)
Focus / Target	Solo Uomo <i>(Consumatore finale e professionisti)</i>	Uomo + Ambiente <i>(Focus duale: salute umana ed ecosistemi)</i>	Uomo + Ambiente <i>(Focus universale per tutti i comparti)</i>
Documento Ufficiale	SCCS Notes of Guidance (12a Rev, SCCS/1647/22)	ECHA RAAF (Read-Across Assessment Framework, 2017)	OECD GD 194 (Guidance on Grouping of Chemicals, 2014)
Dati Animali (<i>In Vivo</i>)	VIETATO <i>Divieto totale (testing ban). Non si possono generare dati in vivo.</i>	PERMESSO <i>Uso di dati storici o richiesta di nuovi test come extrema ratio.</i>	ACCETTATO <i>Linee guida per armonizzare dati sia tradizionali che alternativi.</i>
Pilastro Scientifico	Next Generation Risk Assessment (NGRA) <i>Basato interamente su metodologie alternative NAM.</i>	Scenari Strutturati <i>6 scenari fissi ECHA (basati su metaboliti o analogia).</i>	Identificazione dei Trend <i>Regole cardine globali per categorie e analoghi.</i>
Requisito Chiave	Equivalenza Meccanicistica + Cinetica <i>La sola somiglianza strutturale non è sufficiente.</i>	Similarità Strutturale e Plausibilità biologica <i>somiglianza di reattività chimica e del comportamento biologico.</i>	Plausibilità Scientifica <i>Criteri generali sulla solidità delle famiglie chimiche.</i>
Approccio Cinetico	Modelli PBK e MoIE <i>Modelli fisiologici e Margine di Esposizione Interna.</i>	Tox-Cinetica classica <i>Assorbimento, distribuzione e biodisponibilità.</i>	Cinetica Generale <i>Valutazione di base dei processi ADME e metabolismo.</i>

INTEGRAZIONE DELLE NAMs NELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO (NGRA)



NGRA = Next Generation Risk Assessment; **NAMs** = New Approach Methodologies; **QSAR** = Quantitative Structure-Activity Relationship; **IATA** = Integrated Approaches to Testing and Assessment; **PBK** = Physiologically Based Kinetic; **IVIVE** = In Vitro to In Vivo Extrapolation; **AOP** = Adverse Outcome Pathway; **MoE/MoIE** = Margin of Exposure / Internal Margin of Exposure



Strumenti Software

Da ricordare: il software costituisce un supporto decisionale e non sostituisce il giudizio scientifico del valutatore

L'OECD QSAR Toolbox

L'OECD QSAR Toolbox è una piattaforma software, gratuita e co-sviluppata dall'OECD e dall'ECHA.

È lo strumento di riferimento internazionale per raggruppare le sostanze chimiche in categorie (*Grouping*), identificare analoghi e colmare i gap di dati tossicologici tramite l'applicazione del Read-across (RAX) e di modelli QSAR.



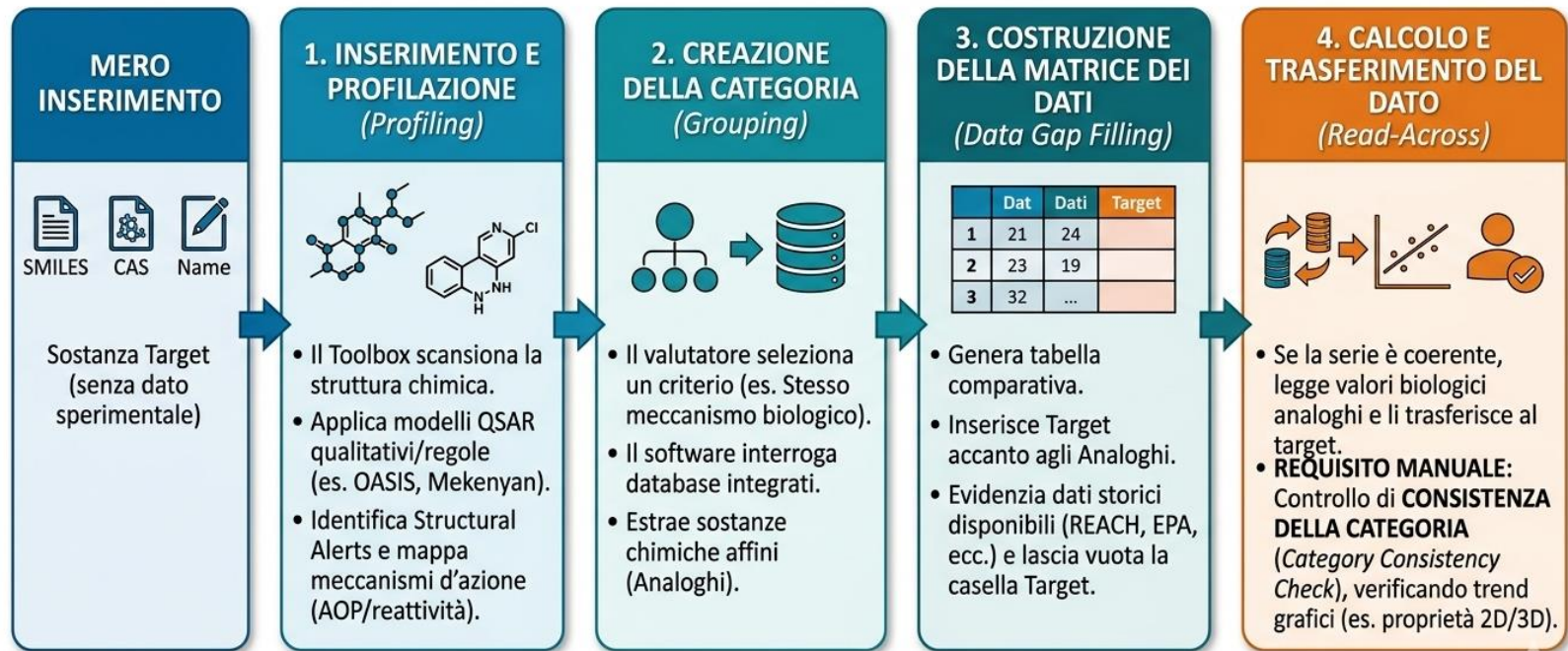
<https://qsartoolbox.org/download/>

L'uso del QSAR nell'OECD QSAR Toolbox

QSAR Qualitativi (*Profiling / Rule-based QSAR*): All'inizio del flusso, il Toolbox analizza la struttura della molecola usando una serie di regole preimpostate (es. profili *OASIS*, *Mekenyan*, *Cramer*, *ECOSAR*). Identifica se la molecola contiene uno **Structural Alert** capace di scatenare un effetto.

QSAR Quantitativi (Modelli Statistici per il *Gap Filling*): Nella fase finale, se il valutatore decide di calcolare il valore numerico di una proprietà (es. LC_{50} o una dose efficace), può utilizzare i modelli QSAR integrati all'interno del software per stimare quel dato specifico.

Integrazione di approcci diversi nell'OECD QSAR Toolbox



OECD = Organization for Economic Co-operation and Development; ECHA = European Chemicals Agency;
QSAR = Quantitative Structure-Activity Relationship; AOP = Adverse Outcome Pathway



SpheraCosmolife: A New Tool for the Risk Assessment of Cosmetic Products

Gianluca Selvestrel¹, Federica Robino², Diego Baderna¹, Serena Manganelli^{1,3},
David Asturiol⁴, Alberto Manganaro⁵, Matteo Zanotti Russo², Giovanna Lavado¹, Cosimo Toma¹,
Alessandra Roncaglioni¹ and Emilio Benfenati¹

¹Laboratory of Environmental Chemistry and Toxicology, Environmental Health Department, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano, Italy; ²Angel Consulting s.a.s., Milano, Italy; ³current affiliation: Chemical Food Safety Group, Nestlé Research, Lausanne, Switzerland;

⁴European Commission, Joint Research Centre (JRC), Ispra, Italy; ⁵Kode s.r.l., Pisa, Italy

Selvestrel, G. Et al, (2021). SpheraCosmolife: a new tool for the risk assessment of cosmetic products. *ALTEX - Alternatives to Animal Experimentation*, 38(4), 565-579.

<https://doi.org/10.14573/altex.2010221>

SpheraCosmolife: Software per automatizzare la *Next Generation Risk Assessment* (NGRA) applicata alle formulazioni cosmetiche industriali.

Integrazione di VEGA HUB: Il software estrae la struttura chimica dell'ingrediente (stringa SMILES) e interroga in parallelo l'algoritmo di VEGA (predizioni QSAR).

Valuta gli endpoint di Mutagenicità (Ames), Genotossicità e Sensibilizzazione Cutanea, evidenziando gli alert strutturali senza test in vivo.

Regulatory procedure	Technical guidance/Regulation references	SpheraCosmolife	Comparison consideration
HAZARD IDENTIFICATION: carried out to identify the intrinsic toxicological properties of the substance	SCCS NoG* (relevant toxicological studies on cosmetic ingredients) / Annex I. 8 of Reg. 1223/2009 (toxicological profile of the substances)	Experimental values are retrieved from the internal database. In case experimental data are missing, <i>in silico</i> models (expert and statistical-based tools) to predict toxicological properties are provided.	Novelty of computational approaches to refine the assessment. Other toxicological endpoints will be added in future versions.
EXPOSURE ASSESSMENT: based on the declared functions and uses of a substance as cosmetic ingredient, the amount present in the respective cosmetic product categories, and the frequency of use	SCCS NoG* (Exposure assessment) / Annex I. 6 and 7 of Reg. 1223/2009 (exposure to the cosmetic product, exposure to the substances)	Application of the official equations and implementation of predefined exposure scenarios within the software. Introduction of a refined approach based on new models for skin permeation to estimate the internal exposure.	Novelty of computational approaches to refine the assessment. Automatic creation of exposure scenarios.
DOSE-RESPONSE ASSESSMENT: based on calculation of the POD	SCCS NoG*	Automatic calculation of the POD (NOAEL) using a QSAR model. Experimental values are also in the internal database.	Novelty of computational approaches to refine the assessment. New models for NOAEL and LOAEL will be implemented in future versions. Organ-specific toxicity will be indicated.
RISK CHARACTERIZATION: focused on systemic toxicity based on the MoS	SCCS NoG* (General principles for the calculation of the margin of safety and threshold of toxicological concern)	MoS is automatically calculated using the previous results. A decision tree is implemented to provide a TTC assessment.	Automatic calculation of the MoS. A decision tree approach allows estimation of the TTC class and compares the TTC thresholds with the exposure values, incorporating dermal bioavailability into the use of TTC.

*ref: SCCS, 2018. LOAEL, lowest observable adverse effect level; MoS, margin of safety; NOAEL, no observable adverse effect level; NoG, notes of guidance; POD, point of departure; QSAR, quantitative structure-activity relationship; SCCS, Scientific Committee on Consumer Safety; TTC, threshold of toxicological concern

Passaggi di valutazione del rischio definiti dai regolatori e la loro traduzione in SpheraCosmolife

Selvestrel, G., et al. (2021). SpheraCosmolife: a new tool for the risk assessment of cosmetic products. *ALTEX - Alternatives to Animal Experimentation*, 38(4), 565-579.
<https://doi.org/10.14573/altex.2010221>

Processed product

Product type: **Body lotion**

Ingredients:

	Ingredient Id	CAS	INCI	Conc. %	Annex	Mutagenicity	Skin Sensitization	Dermal abs.	MoS	TTC
Details	GLYCERIN	56-81-5	GLYCERIN	8.0	-	NON-Mutagen (EXPERIMENTAL value)	NON-Sensitizer (EXPERIMENTAL value)	80%	32.73	0.03 mg/kg bw/day
Details	PRUNUS AMYGDALUS DULCIS OIL		PRUNUS AMYGDALUS DULCIS OIL	5.0	-	-	-	-	-	
Details	PERSEA GRATISSIMA OIL		PERSEA GRATISSIMA OIL	4.0	-	-	-	-	-	
Details	ALLANTOIN	97-59-6	ALLANTOIN	3.0	-	NON-Mutagen (moderate reliability)	Sensitizer (low reliability)	40%	268.64	0.0015 mg/kg bw/day
Details	BISABOLOL	23089-26-1	BISABOLOL	1.0	-	NON-Mutagen (good reliability)	Sensitizer (moderate reliability)	40%	133.5	0.0015 mg/kg bw/day
Details	SODIUM BENZOATE	532-32-1	SODIUM BENZOATE	0.3	V	NON-Mutagen (EXPERIMENTAL value)	NON-Sensitizer (EXPERIMENTAL value)	80%	93.55	0.03 mg/kg bw/day
Details	POTASSIUM SORBATE	24634-61-5	POTASSIUM SORBATE	0.3	V	NON-Mutagen (EXPERIMENTAL value)	Sensitizer (good reliability)	40%	3382.03	0.03 mg/kg bw/day
Details	EUGENOL	97-53-0	EUGENOL	0.001	III	NON-Mutagen (EXPERIMENTAL value)	Sensitizer (EXPERIMENTAL value)			
Details	GERANIOL	106-24-1	GERANIOL	0.001	III	NON-Mutagen (EXPERIMENTAL value)	Sensitizer (EXPERIMENTAL value)			

Esempi di output di SpheraCosmolife per una formulazione cosmetica ipotetica e ingredienti di origine botanica

Selvestrel, G., et al. (2021). SpheraCosmolife: a new tool for the risk assessment of cosmetic products. *ALTEX - Alternatives to Animal Experimentation*, 38(4), 565-579.
<https://doi.org/10.14573/altex.2010221>

Processed product

Product type: **Face cream**

Ingredients:

	Ingredient Id	CAS	INCI	Annex	Mutagenicity	Skin Sensitization	Dermal abs.
Details	CI 75100	27876-94-4	CI 75100 <i>crocin</i>	IV	Mutagen (moderate reliability)	Sensitizer (low reliability)	40%
Details	Ingredient n.2		<i>crocin</i>	-	NON-Mutagen (EXPERIMENTAL value)	Sensitizer (low reliability)	10%
Details	Ingredient n.3		<i>picrocrocin</i>	-	Mutagen (moderate reliability)	NON-Sensitizer (low reliability)	10%
Details	Ingredient n.4	116-26-7	2,3-DIHYDRO-2,2,6-TRIMETHYLBENZALDEHYDE <i>safranin</i>	-	NON-Mutagen (good reliability)	Sensitizer (EXPERIMENTAL value)	40%



EPISUITE

EPI Suite™ (*Estimation Programs Interface*) è una suite di modelli computazionali sviluppata dall'EPA statunitense (*U.S. Environmental Protection Agency*) <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suitetm-estimation-program-interface>

È una piattaforma di riferimento internazionale per la stima e lo screening rapido delle proprietà chimico-fisiche, del destino ambientale, del potenziale di bioaccumulo e – attraverso il modulo integrato ECOSAR – della tossicità acquatica delle sostanze chimiche, a partire esclusivamente dalla struttura molecolare inserita (tramite stringa SMILES o codice CAS).

A differenza del QSAR Toolbox, che è un flusso di lavoro investigativo, EPI Suite™ è un motore predittivo diretto basato su singoli modelli specifici per ciascun endpoint.

Il software è integrato nell'OECD QSAR Toolbox.

Software dell'Unità di Ricerca QSAR in Chimica Ambientale ed Ecotossicologia

DISTA - Università dell'Insubria <https://dunant.dista.uninsubria.it/qsar/>



QSARs di regressione per endpoints multipli*
*Chirico et al. JCC, 2021



By QSAR Research Unit in Environmental Chemistry and Ecotoxicology
Department of Theoretical and Applied Sciences (DISTA)
University of Insubria, Varese, Italy
<http://dunant.dista.uninsubria.it/qsar/>
Copyright 2021, University of Insubria, <http://www.uninsubria.it>

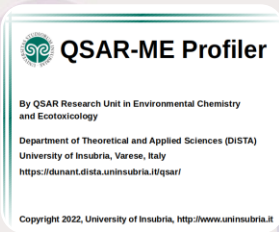
QSARs di regressione per la biotrasformazione in vitro nei mammiferi**



**J. Wambaugh et al. Toxicol In Vitro, 2025



By QSAR Research Unit in Environmental Chemistry and Ecotoxicology
Department of Theoretical and Applied Sciences (DISTA)
University of Insubria, Varese, Italy
<http://dunant.dista.uninsubria.it/qsar/>



QSARs di classificazione e regressione per più endpoints, in parallelo.
Analisi di Similarità.

2018- 2020

2021 - 2022

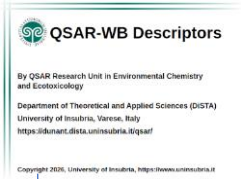
2022-2025



QSARs di classificazione e regressione per più endpoint (in lotto) Analisi di Similarità, domini di applicabilità, analisi di similarità, metaboliti CYP450, previsioni e grafici***



2025 - 2026



Calcolo di oltre 2000 descrittori molecolari e impronte digitali

***Chirico et al. Chemical Research in Toxicology 2026 39 (5), 813-818



COSMETICO SICURO PIACEVOLE EFFICACE STABILE

Conclusioni: QSAR e NAMs nella Valutazione della Sicurezza dei Prodotti Cosmetici

1. Le NAMs stanno trasformando la valutazione della sicurezza:

rappresentano il passaggio da una tossicologia basata sull'osservazione degli effetti negli animali ad una valutazione meccanicistica, predittiva e rilevante in base al contesto regolatorio

2. QSAR e Read-Across sono strumenti regolatori consolidati:

consentono di colmare lacune di dati, supportare la classificazione e contribuire alla valutazione della sicurezza nel rispetto dei principi di riduzione della sperimentazione animale.

3. La qualità della predizione dipende dalla qualità dei dati e dall'adeguatezza del modello

Un risultato affidabile richiede:

- dati sperimentali accurati;
- strutture chimiche correttamente curate;
- modelli validati;
- verifica del dominio di applicabilità.

4. Il software non sostituisce il giudizio dell'esperto

QSAR Toolbox, VEGA, EPI Suite e altri strumenti supportano il processo decisionale, ma l'interpretazione scientifica e regolatoria rimane responsabilità del Valutatore della Sicurezza.

5. *Weight of Evidence* (WoE) e NGRA sono la nuova strategia

La sicurezza non deriva da un singolo test ma dall'integrazione di multiple line di evidenza provenienti da approcci alternativi alla sperimentazione, all'interno di strategie WoE e *Next Generation Risk Assessment* (NGRA).

6. Il futuro della sicurezza chimica e cosmetica risiede in una valutazione solida e scientificamente avanzata, indipendente dalla sperimentazione animale.

L'obiettivo prioritario non è la mera sostituzione del modello *in vivo*, ma l'ottimizzazione della tutela della salute umana attraverso l'integrazione delle NAMs capaci di fornire dati più predittivi, trasparenti e biologicamente rilevanti per l'uomo (e l'ambiente).



Prof.ssa Ester Papa - ester.papa@uninsubria.it

Dipartimento di Scienze Teoriche ed Applicate, Università degli Studi dell'Insubria – Varese

<https://dunant.dista.uninsubria.it/qsar/>