

Für Mensch & Umwelt

Umwelt 
Bundesamt

Registrierungsdossiers – Aktualisierung und Fehlerminimierung
bua: helpdesk-Veranstaltung am 26. September 2019

Read-across und QSAR in der Dossiererstellung – Erfahrungen und Anregungen zur Dossieraktualisierung

UBA IV 2.3
Chemikalien

Dr. Johann F. Moltmann
Dr. Jürgen Arning (präsentiert von Daniela Claßen)

QSAR und read-across – Einsatz in der Dossieraktualisierung

Datenlücken im Registrierungsossier kann man füllen...

- a) mit einem Test;
- b) durch QSAR Modelle;
- c) durch Daten von einem ähnlichen Stoff \Rightarrow Read-across

QSAR: Quantitative Structure-Activity Relationship:

Chemischen Strukturen und funktionellen Gruppen werden anhand vieler Stoffbeispiele (Testset) Eigenschaften über Algorithmen zugeordnet (aber immer nur für ein begrenzte Stoff-Domäne). Damit können dann fehlende Endpunktwerte ermittelt / berechnet / abgeschätzt werden.

Read-across:

Die Übertragung eines Endpunktwertes von einer Substanz („Source“) auf eine andere, ähnliche Substanz („Target“). Der originale Endpunktwert ist im besten Fall experimentell ermittelt worden.

QSAR – Einsatz in der Dossieraktualisierung

QSAR: Quantitative Structure-Activity Relationship:

QSAR können genutzt werden für:

- physikalisch-chemische Eigenschaften (relativ einfach, z.B. EPI-Suite)
- Verhalten in der Umwelt (abiotischer und biotischer Abbau, Bioakkumulation)
- Ökotoxikologische Wirkungen (komplex, nur für bestimmte Endpunkte)
- Humantoxikologische Wirkungen und Verhalten im Körper (z.B. „Skin Sensitisation“)

Wichtig für uns als Bewerter:

- Nachvollziehbare Dokumentation der verwendeten Modelle \Rightarrow „QMRF“ (QSAR Modell Reporting Format)
- Nachvollziehbare Verwertung der Ergebnisse \Rightarrow Beschreibung von Unsicherheiten, Einbettung in einen Weight-of-Evidence Ansatz

Expertenwissen ist für die Anwendung von QSAR erforderlich!

QSAR – Open Source Tools (Beispiele)

QSAR TOOLBOX
The OECD QSAR Toolbox for Grouping Chemicals into Categories

HOME ABOUT PROJECT DOWNLOAD SUPPORT ONTOLOGIES

QSAR TOOLBOX
Software for grouping chemicals into categories and filling gaps in (eco)toxicity data needed for assessing the hazards of chemicals

VEGA TRY THE NEW TOXREAD DOWNLOAD VEGA QSAR REGULATION & RESEARCH ABOUT QSAR/ READ ACROSS COMMUNITY

caleidos ORCHESTRA artares CEDAR Umwelt Bundesamt

Our Vision

Our Mission Our System

News & Updates
April 8th, 2015
CEUR Workshop Proceedings - PAI2013: VEGA-QSAR: AI inside a platform for predictive toxicology
October 24th, 2014
toxRoad: a new read across - based

On site
May 5th, 2015
VEGA 1.1.0 Now Available! With new 6 new models and several updates.
April 8th, 2015
New version of VEGA in beta-testing. Soon available for download!

Our Community

OpenTox Site Map Accessibility

Home Applications Downloads Tutorials OpenTox Blog Development OpenToxipedia Meet

About Reading Room FP7 REACH Mailinglist FAQ

You are here: Home » Home » About

About

The OpenTox Framework provides tools for the integration of data from various sources (public and confic and scientifically sound validation routines. OpenTox is relevant for users from a variety of research areas

- Toxicological and chemical experts (e.g. risk assessors, drug designers, researchers)
- computer model developers and algorithm developers
- non specialists requiring access to Predictive Toxicology models and data

The OpenTox project moves beyond existing attempts to solve individual research issues within this area existing solutions and resources as well as enabling more effective development of new applications.

Continue reading more...

For further information on OpenTox programs or to discuss opportunities and potential for collaboration o barry.hardy [email] douglasconnect.com, Tel: +41 61 851 0170.

News

- OpenTox USA 2015 Oct 03, 2014
- ToxBank public access open Sep 04, 2014
- OpenTox Euro 2014,

Read-across – Einsatz in der Dossieraktualisierung

Read-across:

Gute Methode zur Nutzung von vorhandenen Daten „ähnlicher Stoffe“, wird als häufigste Alternativmethode bei der Dossiererstellung bereits viel genutzt. Wichtig für Akzeptanz auf Behördenseite:

- Der originale Endpunktwert ist optimalerweise ein valides experimentelles Ergebnis;
- Die Validität des read-across steht und fällt mit einer **plausiblen Beschreibung der Ähnlichkeit** von „Source“ und „Target“ (keine Zirkelschlüsse !);
- Ähnlichkeit berücksichtigt: Chemische Ähnlichkeit (Strukturmerkmale, physikalisch-chemische Eigenschaften) und Biologische Ähnlichkeit (Wirkmechanismen, Metabolite, Aufnahme in Organismen, Bioakkumulationspotenzial, etc.)

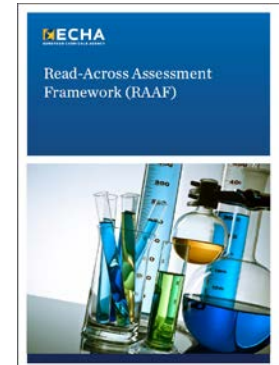
Read-across ist für die Definition und Abgrenzung von Stoffgruppen gut geeignet (→ neuer Regulierungsansatz der ECHA).

Read-across – Einsatz in der Dossieraktualisierung

Möglichkeiten zur Verbesserung beim Einsatz von Read-across:

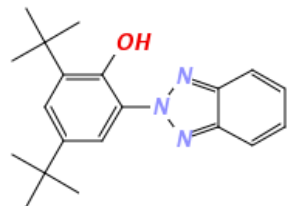
- **Substanzidentität so klar wie möglich beschreiben!**
- **Welcher Bereich von „Ähnlichkeit“ ist entscheidend für mein Read-across Szenario?**
⇒ z.B. Nutzung von etablierten Adverse Outcome Pathways (AOPs, <https://aopwiki.org>)
- **Standardisierte, nachvollziehbare Dokumentation des gesamten Read-across Szenarios** ⇒ Read-across Assessment Framework (RAAF) der ECHA (https://echa.europa.eu/de/view-article/-/journal_content/title/assessing-read-across-how-echa-does-it)
- **Nutzung von etablierten Algorithmen, um ähnliche Stoffe zu finden:** z.B. OECD-QSAR Toolbox

Expertenwissen ist für die Anwendung erforderlich!

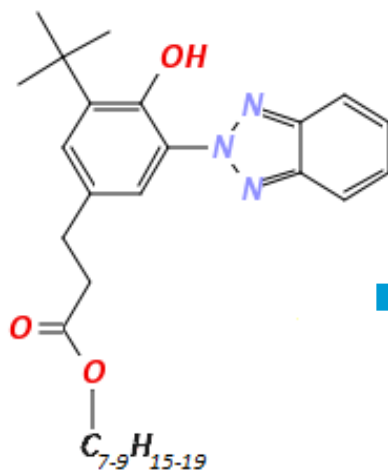


Approach for assessing persistency of phenol-benzotriazoles

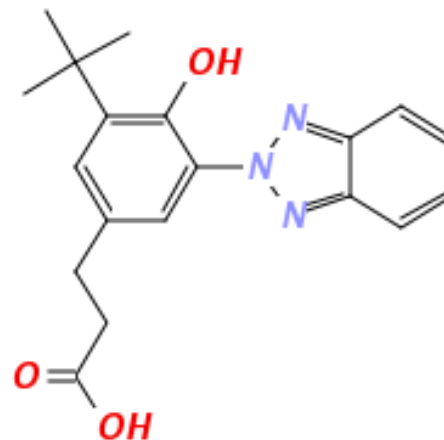
- Water sediment study available for a similar substance EC 407-000-3:



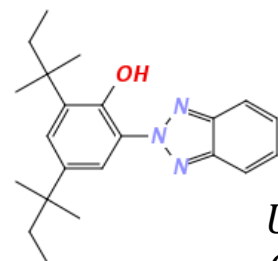
UV-320
(CAS 3846-71-7)



EC 407-000-3



Metabolit M1



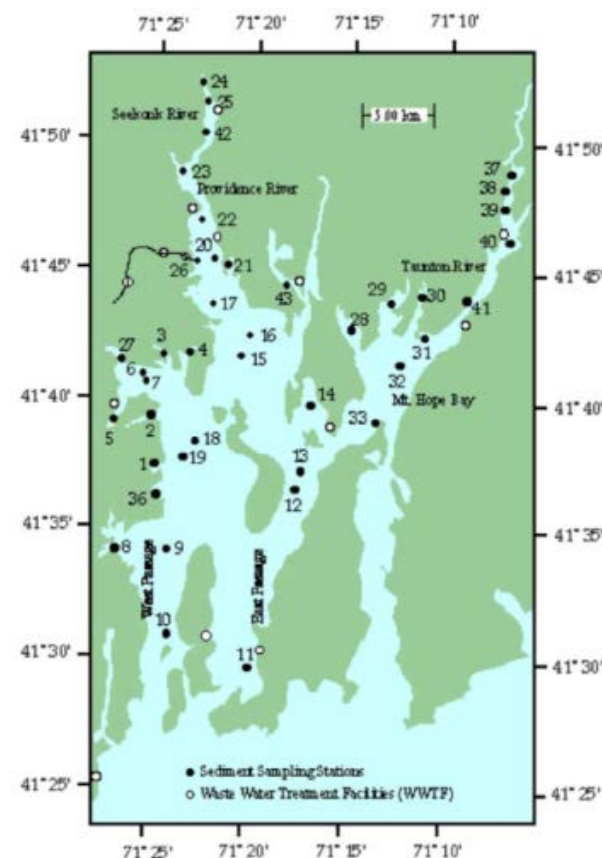
UV-328
(CAS 25973-55-1)

„Targets“

„Source“

Approach for assessing persistency of phenol-benzotriazoles

Element	Substance	Result
Screening	UV-320 and UV-328	No or only low degradation
Simulation study	similar substance (EC 407-000-3): Metabolit M1 is persistent	Water sediment study → DT50 238 and 248 days
Field study	UV-328	Dissipation in soil → DT50 up to 223 days
Monitoring	UV-327 and UV-328	Substances are present in sediment decades after the manufacturing had ceased



Zusammenfassung

- **Read-across und QSAR sind wertvolle Methoden zur Vermeidung von Tierversuchen und sollten in der Dossiererstellung eingesetzt werden!**
- **Äpfel oder Birnen? Was wird mit wem verglichen? ⇒ Stoffidentitäten (z.B. Isomere) müssen so klar wie möglich sein!**
- **Ähnlichkeit umfasst mehr als nur eine reine strukturelle Ähnlichkeit ⇒ Biologische Ähnlichkeit (Metabolismus, Aufnahme, Wirkmechanismen etc.)!**
- **Darstellung von Ähnlichkeiten zwischen „Source“ und „Target“ müssen „fit for purpose“, d.h. für die Vorhersage eines spezifischen Endpunktes sein!**
- **Dokumentation muss nachvollziehbar sein, Read-across muss reproduzierbar sein anhand der Dokumentation!**
- **Expertenwissen ist immer erforderlich!**

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Dr. Johann F. Moltmann (johannf.moltmann@uba.de)

Dr. Jürgen Arning (juergen.arning@uba.de)

Fachgebiet IV2.3 Chemikalien

www.umweltbundesamt.de/themen/chemikalien/reach-chemikalien-reach