



REGIONE DEL VENETO

CORSO REGIONALE
**SUI PRODOTTI FITOSANITARI E LA TUTELA DELLA SALUTE
NELL'AMBITO DEL PIANO REGIONALE DI
PREVENZIONE**

26 OTTOBRE | 9 NOVEMBRE | 22 NOVEMBRE 2016

Sala A. Campedelli -AULSS 21 | Ospedale "Mater Salutis" Legnago (VR) - via Gianella, **1**

Prodotti fitosanitari e rischio chimico derivato: focus sui lavoratori

Relatore

Claudio Correzzola- INAIL DR VENETO



L'ASSICURAZIONE OBBLIGATORIA CONTRO GLI INFORTUNI SUL LAVORO

PRINCIPI

La Costituzione Italiana (art. 38) garantisce a tutti i lavoratori la tutela in caso di infortunio

[Home](#) > [Attività](#)

- > Prevenzione e sicurezza
- > Assicurazione
- > Prestazioni
- > Ricerca e Tecnologia
- > Dati e statistiche



PREVENZIONE E SICUREZZA

Attività di prevenzione dei rischi lavorativi, di informazione, di formazione e assistenza in materia [...] >>

- > [Comunicazione medico competente](#)
- > [Incentivi alle imprese](#)
- > [Formazione](#)



ASSICURAZIONE

Tutela dei lavoratori contro i danni fisici ed economici dovuti a infortuni e malattie professionali [...] >>

- > [Gestione rapporto assicurativo](#)
- > [Autoliquidazione](#)
- > [Premi speciali](#)



PRESTAZIONI

Erogazione di prestazioni economiche, sanitarie e



RICERCA E TECNOLOGIA

Attività di ricerca, studio, sperimentazione e alta



La sicurezza sul
lavoro è una buona
abitudine ...

E soprattutto un lavoro di squadra...



- INAIL Direzione Regionale-Sedi
- INAIL Sovrintendenza Medica: Regionale e di Sede
- INAIL CONTARP
- INAIL Avvocature :regionale e di Sede
- INAIL CTR...

Nelle relazioni precedenti...



- Parametri chimico fisici rilevanti per l'utilizzo dei fitofarmaci;
- Effetti ecotossicologici;
- Tossicologia dei fitofarmaci;
- Rischi per la sicurezza nell'utilizzo di fitofarmaci...

In questa relazione...



- Effetti a lungo termine derivanti dall'utilizzo professionale di fitofarmaci;
- Valutazione dell'esposizione a rischi professionali derivanti dall'uso di fitofarmaci;
- Un caso di studio: sindromi parkinsoniane ed utilizzo di fitofarmaci;
- Modelli teorici di valutazione del pericolo intrinseco , relazioni quantitative attività struttura QSAR

Le malattie professionali in agricoltura...



- WMSDs (work related musculo skeletal disorders)
- Ipoacusie
- Esposizione ad agenti chimici e biologici
- ...

E i fitofarmaci?



Ma come si valuta una possibile
esposizione?

Non da soli!

Ancora una volta è il lavoro di squadra che conta

Prima fase: La raccolta delle informazioni...



- Sistema informativo agricolo nazionale (SIAN), istituito con Legge 4 giugno 1984, n. 194
- Decreto legislativo 150 del 14 agosto 2012 Art 16
- Decreto legislativo 6 novembre 2007 n. 193, “Attuazione della Direttiva 2004/41/CE
- Il quaderno di campagna
- DVR
- Questionari INAIL MP Agricoltura



La raccolta delle informazioni...

Dati di produzione, vendita e utilizzazione (Art. 41 – D.P.R. 290/01)

I titolari degli stabilimenti di produzione, delle autorizzazioni e degli esercizi di vendita di prodotti fitosanitari e di coadiuvanti di prodotti fitosanitari devono trasmettere annualmente, entro il secondo mese successivo alla fine di ciascun anno solare, all'Assessorato alla Sanità – Settore Prevenzione e Assistenza Sanitaria le schede informative sui dati di produzione e vendita.

Decreto legislativo 150 del 14 agosto 2012



Art 16 comma 3

Gli acquirenti e gli utilizzatori di prodotti fitosanitari conservano presso l'azienda il registro dei trattamenti effettuati nel corso della stagione di coltivazione. Per registro dei trattamenti si intende un modulo aziendale che riporti cronologicamente l'elenco dei trattamenti eseguiti sulle diverse colture, oppure, in alternativa, una serie di moduli distinti, relativi ciascuno ad una singola coltura agraria.

Un caso di studio recente...



«SINDROME PARKINSONIANA DA ESPOSIZIONE A PRODOTTI FITOSANITARI DEI LAVORATORI DEL SETTORE AGRICOLO IN PROVINCIA DI TRENTO»

C. CORREZZOLA*, C. BUFFA**, A. PICCIONI**, F. RULLO***, N. ROMEO***, M. CHIODO***

*Inail – Direzione Regionale Veneto – Consulenza Tecnica Accertamento Rischi e Prevenzione

**Inail – Direzione Provinciale Trento – Consulenza Tecnica Accertamento Rischi e Prevenzione

***Inail – Direzione Provinciale Trento – Area Medico Legale

LA SINDROME DEL MORBO DI PARKINSON



La malattia di Parkinson (PD *Parkinson disease*) è una malattia neurodegenerativa che si manifesta con rigidità muscolare, resistenza ai movimenti passivi, tremore che insorge durante lo stato di riposo, disturbi dell'equilibrio e della postura, depressione e disartria. La PD è la seconda malattia neurodegenerativa dopo l'Alzheimer e la letteratura specialistica sostiene che, nella maggioranza dei casi, abbia origini da una combinazione di rischi genetici e ambientali. La malattia è stata diagnosticata la prima volta da James Parkinson nel 1817 nello studio "*An Assay on the Shaking Palsy*". Dal punto di vista anatomo-patologico la malattia è associata a una degenerazione della sostanza nera (*substantia nigra pars compacta Snpc*) con perdita delle cellule che producono dopamina e comparsa nell'intracitoplasma dei neuroni di inclusioni note come corpuscoli di Lewy. L'incidenza della malattia, come riportata in bibliografia, è stimabile in 1,5-22 casi su 100.000 persone all'anno (*Widerfeldt et al 2011*). Al momento, secondo quanto riportato sul sito internet del "*Ministero della Salute*", si stima che in Italia le persone malate di Parkinson siano circa 230.000 con una prevalenza nei soggetti oltre 60 anni e nei maschi, con una incidenza pari a 1-2% sopra 60 anni e 3-5% sopra 85 anni. In Trentino secondo i dati forniti dalla "*Associazione trentina per il Parkinson*" (anno 2015) i malati sono circa 1300, il 2 per mille della popolazione, con una netta prevalenza di malati nelle zone rurali come la Val di Non dove da anni si coltivano intensamente frutteti.

STUDI EPIDEMIOLOGICI SU RELAZIONE TRA PARKINSON PESTICIDI



•Sulla relazione tra PD e pesticidi e/o altri fattori ambientali riconducibili al lavoro in agricoltura, sono stati condotti molti studi nell'arco degli ultimi 30 anni. Differenti autori hanno seguito diversi schemi per l'indagine epidemiologica: “*case control*”, “*case report*”, studi ecologici e studi prospettici. La letteratura in materia è assai vasta e talvolta di difficile interpretazione. Vi è in generale un consenso sull'esistenza di una relazione tra esposizione a pesticidi e PD (ed altre malattie neurodegenerative) ma non sono state identificate né la curva dose-effetto né una soglia minima di esposizione. Alcuni autori propendono per l'esistenza di entrambe, altri negano decisamente che le stesse possano essere definite.

•Fra i principi attivi oggetto della ricerca vi sono:

•**a) Paraquat** ritenuto neurotossico (*Costa et al 2008; Franco et al 2010*);

•**b) Rotenone, Maneb, Dieldrin, Heptachlor e atrazina** tutti ritenuti in grado di influire sull'accumulo dell'alfasinucleina e sulla degenerazione e apoptosi delle cellule dopaminergiche nei neuroni (*Betarbet et al 2000; Caudle et al 2005; Cicchetti et al 2005; Costa et al 2008; Dinis-Oliveira et al 2006; Filipov et al 2007; Hatcher et al 2007; Kanthasamy et al 2005; McCormack et al 2002 e 2005; Meredith et al 2004; Moretto and Colosio 2011; Thiruchelvam et al 2000*).



PUBBLICAZIONI RILEVANTI:

C.Freire et al. 2012

Abbiamo esaminato in particolare dettaglio tre studi scientifici.

–Nella review di C.Freire del 2012 sono analizzati 50 studi in letteratura. In essa viene fatto un confronto tra diversi «design» di studi epidemiologici: *cross sectional*, prospettici, *case control*, ecologici ed ambientali. Quelli ritenuti più affidabili sono gli studi prospettici e 7 su 8 concludono per una relazione tra esposizione professionale a pesticidi e malattia. Tredici su ventitrè studi case control hanno concluso per una relazione tra uso di pesticidi e malattia con odds ratio OR compresi tra 1,1 e 2,4. La curva dose risposta e il meccanismo di interazione fra più pesticidi non sono noti.



Elbaz et al. 2009

La serie di studi coordinati da Elbaz in Francia nel 2009 ha portato al riconoscimento della correlazione tra esposizione a carbammati e Parkinson per gli agricoltori della “Mutualité Sociale Agricole” (MSA) . Sono stati confrontati 227 casi con un gruppo di controllo di 557 iscritti alla cassa. È stata condotta una regressione logistica condizionale verso l’esposizione a insetticidi (organofosforici, organoclorurati), erbicidi (dinitrifenolo, nitrile) e fungicidi (ditiocarbammati, triazolo). Le conclusioni sono state che vi è un rapporto positivo tra PD e l’uso professionale di pesticidi (OR=1.8, CI 95%=1,1-3,1), vi è una relazione di dose-effetto per il numero di anni di utilizzo ($p=0,01$).). La prevalenza è massima per i maschi sopra 65 anni (OR= 4.5, CI 95%=1.0-20.0). L’analisi completa dei casi per gli uomini esposti a carbammati riporta una correlazione (OR=1.3, CI 95%=0.6-2.6) e per gli esposti a ditiocarbammati (OR=2.1, CI 95%=1.0-4.3).



- Nello studio *cross sectional* condotto da Baldereschi in Italia nel 1992-1993 su un campione di 5632 soggetti in 8 città e 113 casi di Parkinson l'analisi multivariata ha rivelato un'associazione positiva tra PD e possessori di licenza, maschi, anziani e non fumatori (OR=4.41, CI 95%=1.84-10.56). Per il design (ILSA) utilizzato non è stato possibile investigare su di una relazione dose-effetto.

Parkinson Disease come malattia professionale in italia



In Italia la “Nuova Tabella delle Malattie Professionali nell’Agricoltura art.11 del DPR 1124/65 e s.m.i. (Gazz.Uff. R.I. 21.07.08)” prevede al punto 7:

- Sostanzialmente 2 sono i prodotti commerciali (Muccinelli 2011) contenenti come principio attivo “*etilenbisditiocarbammato di manganese*”: il Maneb (Chemical Abstract Service n.12427-38-2) ed il suo sale di zinco il Mancozeb (CAS n. 8018-01-7). Mentre i prodotti contenenti principi attivi derivati dell’acido carbammico o tiocarbammico sono più numerosi: Propamocarb, Pyraclostrobin, Bentiavalicarb-isopropile, Iprovalicarb, Methiocarb, Primicarb, Oxamyl, Chlorpropham, Asulam, Desmedipham, Phenmedipham e Thiobencarb. Molti sono anche i prodotti assimilabili, ad esempio sono “*etilenbisditiocarbammati*” il Metiram ed il Propineb, mentre sono “*alchil ditiocarbammati*” il Metam Potassium, il Metam Sodium, il Thiram e lo Ziram.

- Dalla consultazione della “Banca dati statistici Inail” risulta che attualmente in Italia i casi denunciati di malattia professionale correlabili a diagnosi di Parkinson riguardano poche unità ed ancor meno sono i riconoscimenti.



Malattie professionali **denunciate** – Disturbi extrapiramidali e del movimento

Settore attività	Malattia	2010	2011	2012	2013	2014
Industria e Servizi	Morbo di parkinson	2	12	7	5	5
	Parkinsonismo secondario	1	10	1	1	2
	Altre forme specificate di tremore	2	1	0	0	0
Agricoltura	Morbo di parkinson	2	1	2	1	1
	Parkinsonismo secondario	0	1	3	1	2
	Altre forme specificate di tremore	0	0	0	1	0



Malattie professionali definite positive - Disturbi extrapiramidali e del movimento

Settore attività	Malattia	2010	2011	2012	2013	2014
Industria e Servizi	Morbo di parkinson	0	0	0	0	0
	Parkinsonismo secondario	1	0	0	3	0
	Altre forme specificate di tremore	0	0	0	0	0
Agricoltura	Morbo di parkinson	0	0	0	0	0
	Parkinsonismo secondario	0	1	2	1	0
	Altre forme specificate di tremore	0	0	0	0	0



Parkinson Disease come malattia professionale in italia

In particolare in Trentino nel 2015 è stata riconosciuta l'origine professionale della PD (esordio 2013) ad un lavoratore del settore agricolo (Val di Non) di 71 anni che a partire dal 1958 aveva regolarmente utilizzato fitofarmaci, in particolare ha documentato l'uso di Mancozeb dal 1965 in quantità progressivamente decrescenti per revoca e/o sostituzione dei prodotti nell'ultimo decennio.



CONCLUSIONI...

Don't panic!

- Dagli studi in letteratura si evidenzia una relazione tra lo sviluppo di PD e l'uso di pesticidi, in particolare di insetticidi organoclorurati, fungicidi ditiocarbammati (Maneb) ed erbicidi (Paraquat), specie quando usati in associazione
- Ad una ipotizzata prevalenza di Sindromi Parkinsoniane in soggetti residenti in aree rurali ed agricole, non corrisponde ancora un adeguato andamento di richieste ad Inail di riconoscimento come malattia professionale



Conclusioni...

- In Italia vi è il vantaggio di poter facilmente risalire a dati peculiari: lavoratori in possesso di patentino per uso professionale dei fitofarmaci, quantità di prodotto vendute sul territorio (banca dati SIAN), quantità utilizzate da ciascuno (quaderno di campagna e provvedimenti autorizzativi ai trattamenti deliberati dalle regioni).
- Vi è la necessità di sensibilizzare gli operatori a trattare i fitofarmaci soprattutto come «farmaci»



MODELLI TEORICI DI VALUTAZIONE DEL PERICOLO INTRINSECO...

QUANTITATIVE STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIP

QSAR da dove vengono?

- <http://www.toxipedia.org/display/toxipedia/Corwin+Hansch>

Corwin Hansch

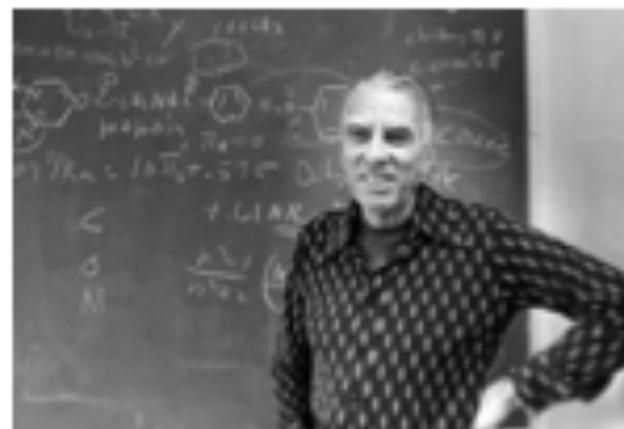
TXP-2

updated by Steven Gilbert (Jun 20, 2011)

Overview

Corwin Herman Hansch (October 6, 1918 - May 8, 2011) was an Emeritus Professor of Chemistry at Pomona College in California. He became known as the "father of computer-assisted molecule design."

Hansch was known as the "father of computer-assisted molecule design" for his development of Quantitative Structure Activity Relationships, known colloquially as QSARs, which allow chemists to modify drugs and other molecules in a predictable manner to achieve desired characteristics. (Los Angeles Times)



References

- Corwin Herman Hansch - wikipedia
- Corwin Herman Hansch - Pomona College



I primi articoli di Hansch...

- **Correlation of Biological Activity of Phenoxyacetic Acids with Hammett Substituent Constants and Partition Coefficients** Hansch C., Maloney P. P., Fujita T., Muir R. M.; (1962) *Nature* 194:178
- ***p-σ-π Analysis. A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure*** Hansch C., Fujita T.; (1964) *J. Am. Chem. Soc.* 86:1616.



IL REACH e le QSAR

**REGOLAMENTO (CE) N. 1907/2006 DEL
PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO**

del 18 dicembre 2006

**concernente la registrazione, la valutazione,
l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze
chimiche (REACH)**



Articolo 13 REACH

- **Prescrizioni generali in materia di informazioni sulle proprietà intrinseche delle sostanze**
- Le informazioni relative alle proprietà intrinseche delle sostanze possono essere acquisite con mezzi diversi dai test purché siano soddisfatte le condizioni di cui all'allegato XI. ...



Art 13 REACH

- In particolare 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»]...



Art 13 REACH

- I test a norma dell'allegato VIII, punti 8.6 e 8.7, e degli allegati IX e X possono non essere effettuati se ciò è giustificato dalle informazioni sull'esposizione e le misure attuate in materia di gestione dei rischi, come specificato nell'allegato XI, punto 3.



REACH ALLEGATO VIII

... prima di realizzare nuovi test per determinare le proprietà elencate nel presente allegato, si procede alla valutazione di tutti i dati disponibili: dati in vitro, dati in vivo, dati storici sull'uomo, i dati ottenuti mediante (Q)SAR validi e quelli relativi a sostanze strutturalmente affini (metodo read-across).



REACH ALLEGATO XI

- ... 1.2. **Peso dell'evidenza**
- L'ipotesi/conclusione che una sostanza presenta o non presenta una particolare proprietà pericolosa può essere basata su una sufficiente evidenza desunta da varie fonti d'informazione indipendenti, mentre le informazioni provenienti da ciascuna fonte considerata singolarmente sono giudicate insufficienti a sostegno di tale assunto.



Allegato XI

- Quando il peso dell'evidenza è sufficiente per stabilire la presenza o assenza di una particolare proprietà pericolosa:
- non è effettuata la sperimentazione supplementare su animali vertebrati per quanto riguarda tale proprietà,
- può essere omessa la sperimentazione supplementare che non utilizza animali vertebrati.
- In tutti i casi deve essere fornita una documentazione adeguata e attendibile.



Allegato XI e QSAR

- I risultati ottenuti per mezzo di validi modelli di relazione qualitativa o quantitativa struttura-attività (Q)SAR possono indicare la presenza o l'assenza di una certa proprietà pericolosa. I risultati possono essere utilizzati in luogo della sperimentazione quando sono soddisfatte le seguenti condizioni:



Allegato XI e QSAR

- i risultati sono derivati da un modello (Q)SAR di cui è stata stabilita la validità scientifica,
- la sostanza rientra nel campo di applicabilità del modello (Q)SAR,
- i risultati sono idonei ai fini della classificazione e dell'etichettatura e/o della valutazione dei rischi,
- è fornita una documentazione adeguata e attendibile del metodo applicato.



QSAR e READ ACROSS?

- Il REACH vuole aumentare la sicurezza del consumatore attraverso la conoscenza della tossicità e degli scenari di esposizione delle sostanze chimiche, ma...

non a scapito di un aumento di test sugli animali!

- problemi etici
- costo



Direttiva 86/609/EC

Il principio delle tre **R**

- **R**efinement
- **R**eduction
- **R**eplacement



Allegato XI e metodi in vitro

- I risultati ottenuti con idonei metodi in vitro possono indicare la presenza di una certa proprietà pericolosa, o possono essere importanti in relazione a una comprensione meccanicistica, che può essere rilevante per la valutazione. In questo contesto, «idonei» significa elaborati sufficientemente bene secondo criteri per lo sviluppo di test riconosciuti a livello internazionale (e.g. ECVAM)



Allegato XI e metodi in vitro

- In funzione del rischio potenziale, può essere necessaria una conferma immediata, che richiede sperimentazioni al di là di quanto previsto negli allegati VII o VIII, o una proposta di conferma, che richiede sperimentazioni al di là di quanto previsto negli allegati IX o X per i rispettivi livelli di tonnellaggio.



Allegato XI e metodi in vitro

- Se i risultati ottenuti utilizzando tali metodi in vitro non rivelano una certa proprietà pericolosa, la prova pertinente è tuttavia effettuata al livello di tonnellaggio appropriato per confermare il risultato negativo, tranne se la sperimentazione non è prescritta a norma degli allegati da VII a X o delle altre disposizioni del presente allegato.



Allegato XI e metodi in vitro

- Tale conferma può essere omessa se sono soddisfatte le seguenti condizioni:
 - 1) i risultati sono derivati da un metodo in vitro la cui validità scientifica è stata stabilita da uno studio di validazione, secondo principi di validazione riconosciuti a livello internazionale;
 - 2) i risultati sono idonei ai fini della classificazione e dell'etichettatura e/o della valutazione dei rischi;
 - 3) è fornita una documentazione adeguata e attendibile del metodo applicato.



Allegato XI e read across

- Le sostanze le cui proprietà fisico-chimiche, tossicologiche ed ecotossicologiche sono probabilmente simili o seguono uno schema regolare data la loro affinità strutturale possono essere considerate come un gruppo o una «categoria» di sostanze.



Allegato XI e read across

- Per l'applicazione del concetto di gruppo occorre che le proprietà fisico-chimiche, gli effetti sulla salute umana e sull'ambiente o il destino ambientale possano essere previsti sulla base di dati relativi a sostanze di riferimento appartenenti al gruppo, estesi mediante interpolazione ad altre sostanze dello stesso gruppo (metodo del read-across).



Allegato XI e read across

- Ciò permette di evitare di sottoporre a prova ogni sostanza per ogni «*end point*». L'Agenzia, previa consultazione dei portatori di interessi e delle altre parti interessate, emana orientamenti sulla metodologia tecnicamente e scientificamente giustificata per il raggruppamento delle sostanze, con sufficiente anticipo rispetto alla prima scadenza di registrazione per le sostanze soggette a un regime transitorio.



- Le affinità possono essere basate sui seguenti elementi:
 - 1) un gruppo funzionale comune;
 - 2) i precursori comuni e/o la probabilità di prodotti di decomposizione comuni derivanti da processi fisici e biologici, che danno luogo a sostanze chimiche strutturalmente affini; o
 - 3) uno schema costante nella variazione della potenza delle proprietà nell'intera categoria.
- Se è applicato il concetto di gruppo, le sostanze sono classificate ed etichettate su questa base.



In tutti i casi i risultati devono:

- essere idonei ai fini della classificazione e dell'etichettatura e/o della valutazione dei rischi,
- fornire un'adeguata e attendibile copertura dei parametri chiave presi in considerazione nel metodo di prova corrispondente di cui all'articolo 13, paragrafo 3,



In tutti i casi i risultati devono:

- contemplare una durata di esposizione comparabile o superiore a quella del metodo di prova corrispondente di cui all'articolo 13, paragrafo 3, se tale durata di esposizione costituisce un parametro pertinente, e
- essere corredati di una documentazione adeguata e attendibile del metodo applicato.



Allegato XI e sperimentazioni tecnicamente impossibili

- La sperimentazione relativa a un «*end point*» specifico può essere omessa se è tecnicamente impossibile realizzare lo studio in ragione delle proprietà della sostanza: ad esempio, sostanze molto volatili, molto reattive o instabili non possono essere utilizzate, una miscela della sostanza con l'acqua può generare un rischio di incendio o di esplosione, o la radio- marcatura della sostanza richiesta in taluni studi può non essere possibile.



Come fare?



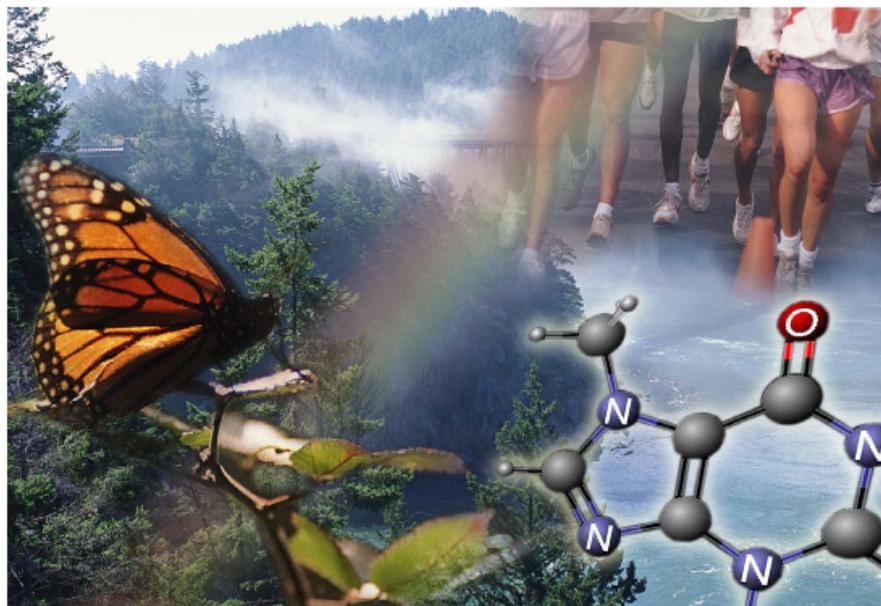
Guida pratica: uso e presentazione delle (Q)SAR

Versione 3.1 – luglio 2016

https://echa.europa.eu/documents/10162/13655/pg_report_qsars_it.pdf



**Guidance on
information requirements and
chemical safety assessment**
**Chapter R.6: QSARs and grouping of
chemicals**



May 2008



Dove trovare altre informazioni?

- <http://reach.sviluppoeconomico.gov.it/reach-in-breve>
- <http://reach.sviluppoeconomico.gov.it/reach-it-e-iuclid-5>



REACH-IT e IUCLID

- Al fine di trasmettere le informazioni relative alle sostanze chimiche all'Agencia europea per le sostanze chimiche in ottemperanza alle disposizioni del Regolamento REACH vengono utilizzati due software **REACH-IT** e **IUCLID**



REACH IT

- **REACH IT** mette a disposizione delle imprese una homepage online, accessibile dal sito web dell'ECHA ([sezione REACH-IT](#)), attraverso la quale è possibile trasmettere i fascicoli di registrazione delle sostanze chimiche. Consente inoltre all'ECHA e alle Autorità degli Stati membri di esaminare tali fascicoli. L'Agenzia renderà accessibili su questo sito unicamente informazioni non riservate.



IUCLID

- **IUCLID**(International Uniform Chemical Information Database - Banca dati internazionale per informazioni chimiche uniformi) è un software che consente di inserire, gestire, memorizzare e scambiare informazioni sulle proprietà intrinseche e pericolose delle sostanze chimiche. [IUCLID](#) permette, inoltre, alle industrie di memorizzare dati sulle sostanze chimiche e prepararne la registrazione presso l'Agenzia



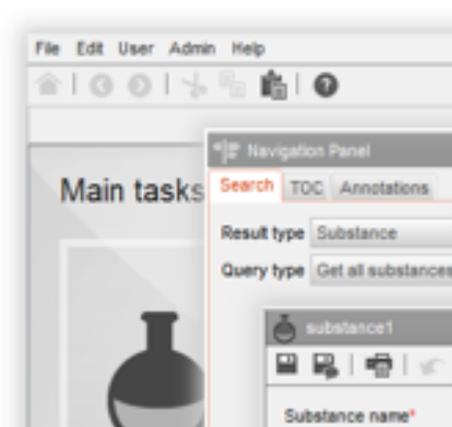
IUCLID

Home - IUCLID

23/09/16 09:29



Home (<https://iuclid6.echa.europa.eu/>) > IUCLID Product (<https://iuclid6.echa.europa.eu/#!/product>) > Download Software (<https://iuclid6.echa.europa.eu/#!/download>) > Support (<https://iuclid6.echa.europa.eu/#!/support>) > News (<https://iuclid6.echa.europa.eu/#!/news>)



Download
(</download>)

21 June 2016

[A IUCLID 6 update is available \(/view-article-/journal_content/title/na-21-06-2016-a-iuclid-6-update-is-available\)](/view-article-/journal_content/title/na-21-06-2016-a-iuclid-6-update-is-available)

This update contains several fixes relevant to REACH users.

29 April 2016

[IUCLID 6 is available \(/view-article-/journal_content/title/na-29-04-2016-iuclid-6-is-available\)](/view-article-/journal_content/title/na-29-04-2016-iuclid-6-is-available)

A new major version of IUCLID, used for managing scientific information in a regulatory context, is now online. Updated manuals and plugins are also available.

12 April 2016

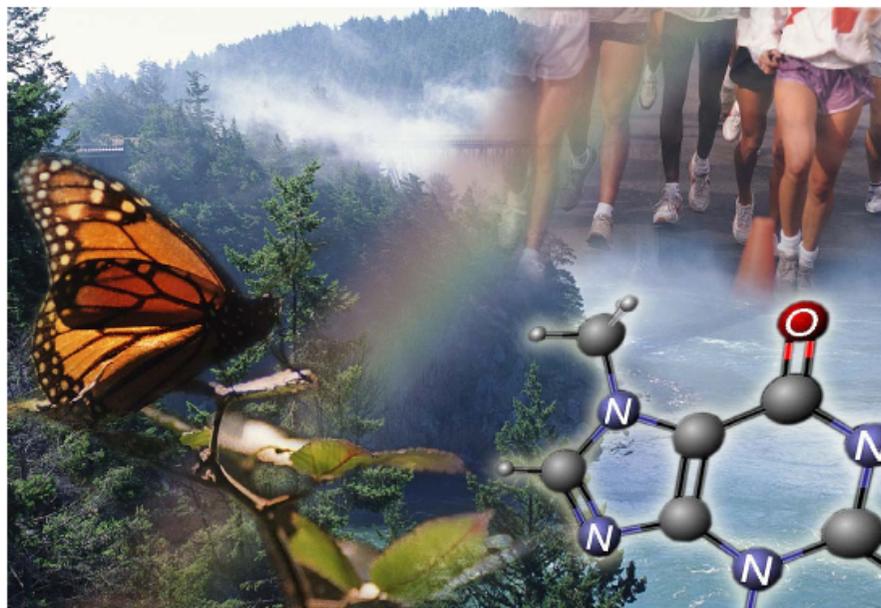
[A new IUCLID 6 test version is available \(/view-article-/journal_content/title/na-12-04-2016-new-iuclid-6-test-version\)](/view-article-/journal_content/title/na-12-04-2016-new-iuclid-6-test-version)

- <https://iuclid6.echa.europa.eu>



Torniamo alla
guida...

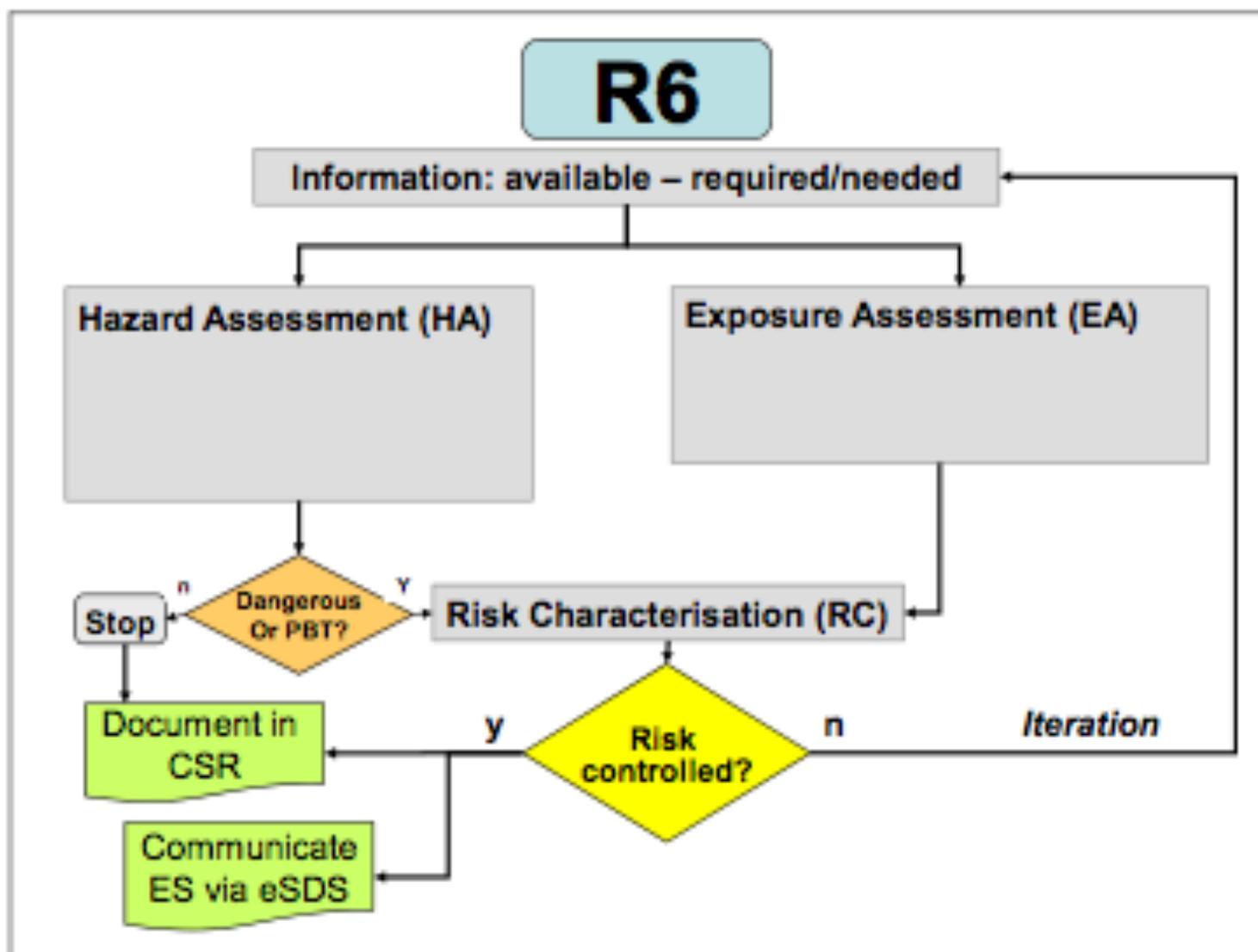
**Guidance on
information requirements and
chemical safety assessment**
**Chapter R.6: QSARs and grouping of
chemicals**



May 2008



Pathfinder...





Qual è lo scopo della guida?

- Come stabilire la validità di un modello QSAR
- Come stabilire la adeguatezza dei risultati del modello per scopo regolatorio
- Come giustificare e documentare l'uso di una QSAR
- Dove trovare informazioni per la costruzione di un modello QSAR



Cosa è una QSAR?

- A **SAR** is a qualitative relationships that relates a (sub)structure to the presence or absence of a property or activity of interest. The substructure may consist of adjacently bonded atoms, or an arrangement of non-bonded atoms that are collectively associated with the property or activity.



Cosa è una QSAR?

- A **QSAR** is a mathematical model (often a statistical correlation) relating one or more quantitative parameters derived from chemical structure to a quantitative measure of a property or activity (e.g. a (eco)toxicological endpoint). QSARs are quantitative models yielding a continuous or categorical result.



caveat

- *The term (Q)SAR is not used in a consistent way: in some cases, the term quantitative is used to refer to the nature of the endpoint, whereas in others it refers to the nature of the parameters and model. The latter usage is recommended,*

il termine quantitativo è quindi meglio riferibile alla natura dei descrittori molecolari MD



Cosa è un descrittore molecolare?

- Qualsiasi proprietà di una molecola che possa essere espressa in modo quantitativo...

Con un numero ?

Con una funzione?



Cosa è un endpoint?

- <http://www.dsa.minambiente.it/SITODESC/Links/Glossario.htm>
- **Endpoint tossicologico:** *il tipo di effetto (“tipo di danno, ovvero la funzione biologica compromessa) che viene misurato in un saggio ecotossicologico (mortalità, immobilizzazione, effetti sulla riproduzione, effetti sulla crescita degli individui, effetti sulla crescita di una popolazione, alterazione di parametri metabolici o fisiologici. alterazioni di caratteristiche comportamentali).*



- **EC0:** *Effective Concentration 0. Concentrazione di Effetto 0. Concentrazione che non determina alcuna mortalità della popolazione.*
- **EC50:** *Effective Concentration 50. Concentrazione di Effetto 50. Rappresenta la concentrazione che produce nel 50% degli individui un effetto diverso dalla morte (es. immobilizzazione) in saggi sia acuti che cronici. Si deve riferire al tempo di esposizione. Si può considerare anche l'effetto su percentuali di mortalità diverse, es. del 100% (EC100).*



- **LC0:** *Lethal Concentration 0, Concentrazione Letale 0. Concentrazione che non determina alcuna mortalità della popolazione. Generalmente estrapolata dalle curve di tossicità in saggi acuti.*
- **LC50:** *Lethal Concentration 50. Concentrazione Letale mediana. Rappresenta la concentrazione che determina la morte del 50% degli individui in saggi di tossicità acuta per esposizione ambientale (es. tossicità acquatica o inalatoria). Si deve riferire al tempo di esposizione (es. LC50 48 ore). Si può considerare anche l'effetto su percentuali di mortalità del 10% (LC10) e 100% (LC100).*



- **LD0:** *Lethal Dose 0.*

Dose che non determina alcuna mortalità della popolazione. Generalmente estrapolata dalle curve di tossicità in saggi acuti.

- **LD50:** *Lethal Dose 50. Dose Letale mediana. Dose della sostanza che determina la morte del 50% degli individui in saggi di tossicità acuta per somministrazione diretta (es orale o intraperitoneale). Si esprime generalmente per unità di peso corporeo dell'individuo (es. mg/kg di peso corporeo). Si può considerare anche l'effetto su percentuali di mortalità diverse, (es 90% LD90).*



Endpoint o descrittore?





Non testing methods

- Tecniche di confronto come read across e chemical category information
- QSAR
- Sistemi esperti



Il principio di similitudine...

- A strutture simili corrisponde un comportamento biologico simile ...
- Sarà vero?
- È un fenomeno stazionario o dipende dal tempo?
- Cosa vuol dire simile?



Dalla guida R 6

- *Results obtained from valid qualitative or quantitative structure-activity relationship models ((Q)SARs) may indicate the presence or absence of a certain dangerous property. Results of (Q)SARs may be used instead of testing when the following conditions are met:*



Dalla guida R.6

- *results are derived from a (Q)SAR model whose scientific validity has been established,*
- *the substance falls within the applicability domain of the (Q)SAR model,*
- *results are adequate for the purpose of classification and labelling and/or risk assessment,*
- *adequate and reliable documentation of the applied method is provided.*



- *In the ideal situation, (Q)SAR results can be used on their own for regulatory purposes if they are considered relevant, reliable and adequate for the purpose, and if they are documented in an appropriate manner. In practice, there may be uncertainty in one or more of these aspects, but this does not preclude the use of the (Q)SAR estimate in the context of a Weight of Evidence approach, in which additional information compensates for uncertainties resulting from a lack of information on the (Q)SAR.*



A cosa servono?

- *provide information for use in priority setting procedures;*
- *guide the experimental design of an experimental test or testing strategy;*
- *improve the evaluation of existing test data;*
- *provide mechanistic information (which could be used, for example, to support the grouping of chemicals into categories);*



A cosa servono?

- *fill a data gap needed for hazard and risk assessment.*
- *fill a data gap needed for classification and labelling;*
- *fill a data gap needed for PBT or vPvB assessment*



I principi dell'OECD per la validazione delle QSAR

- *a defined endpoint;*
- *an unambiguous algorithm;*
- *a defined domain of applicability;*
- *appropriate measures of goodness-of-fit, robustness and predictivity;*
- *a mechanistic interpretation, if possible.”*



endpoint

- *defined endpoint, where endpoint refers to any physico-chemical property, biological effect (human health or ecological) environmental fate parameter that can be measured and therefore modelled. The intent of this principle is to ensure transparency in the endpoint being predicted by a given model, since a given endpoint could be determined by different experimental protocols and under different experimental conditions.*



Algoritmo senza ambiguità

- *(Q)SAR model should be expressed in the form of an unambiguous algorithm. The intent of this principle is to ensure transparency in the description of the model algorithm.*
- le reti neurali vanno bene?
- La teoria dei grafi?



Dominio di applicabilità

- *defined domain of applicability*. The need to define an applicability domain expresses the fact that (Q)SARs are reductionist models which are inevitably associated with limitations in terms of the types of chemical structures, physico-chemical properties and mechanisms of action for which the models can generate reliable predictions.
- ambiguità non risolta con il dominio della funzione



Robustezza del metodo

- *appropriate measures of goodness-of-fit, robustness and predictivity.* This principle expresses the need to provide two types of information: a) the internal performance of a model (as represented by goodness-of-fit and robustness), determined by using a training set; and b) the predictivity of a model, determined by using an appropriate test set.



MOA (if possible)

- a *mechanistic interpretation*, wherever such an interpretation can be made. Clearly, it is not always possible to provide a mechanistic interpretation of a given (Q)SAR, which is why a majority of the OECD Expert Group preferred to add the wording *if possible* to this principle.



Approccio pratico

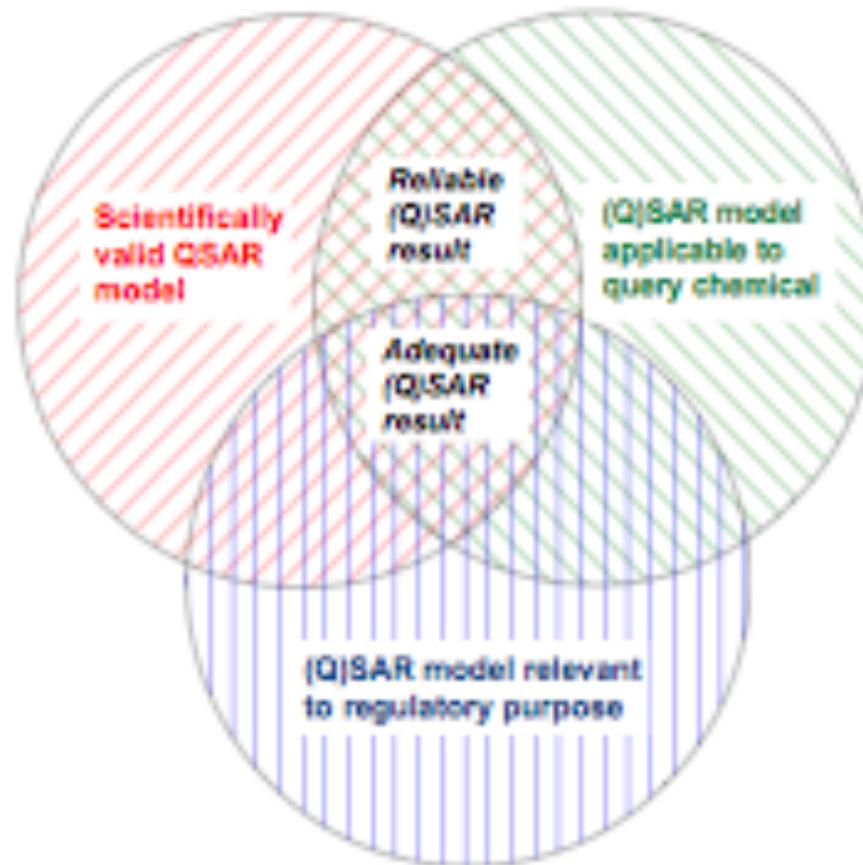
- (Worth *et al*, 2005 and 2006): *“The validation of a (Q)SAR is the process by which the performance and mechanistic interpretation of the model are assessed for a particular purpose.”*
- In generale la validazione è statistica



Kansas City Shuffle

- Approccio statistico e meccanicistico
- Un modello QSAR aiuta a mettere in luce il meccanismo di azione
- A causa delle Activity cliff se non si conosce il meccanismo di azione l'affidabilità del modello cala

(Q)SAR validity, reliability, applicability, adequacy, regulatory relevance (dalla guida R 6)



principle of proportionality



- expresses the relationship between the amount of information needed and the severity of the decision. For example, more data would be needed to ban a substance compared with the data needed for classification of the substance as a skin irritant.



principle of caution (or conservativeness)

- expresses the relationship between the amount of information needed and the (likely) consequence(s) of the decision based on that information being wrong. For example, if there is higher uncertainty in the data and/or the more severe the consequence of being wrong, the more conservative the approach in extrapolating data to *safe* exposure levels (i.e. margin of safety or higher assessment factors are used).



QSAR come esperimento in silico

- M. Planck: "*Experiments are the only means of knowledge at our disposal. The rest is poetry, imagination.*".



Accuratezza della rappresentazione...





Come non sviluppare una QSAR

- **How not to develop a quantitative structure-activity or structure-property relationship (QSAR/QSPR).**

Dearden J.C., Cronin M.T.D., Kaiser K.L.E.;
(2009) SAR QSAR Environ. Res. 3-4: 241.

(ventuno) tipi di errori che possono essere riscontrati in letteratura in articoli che presentano lo sviluppo di (Q)SAR.



overfitting

- un modello QSAR risulterebbe particolarmente adatto a stimare i dati del *training set* o *test set* usati per svilupparlo, ma sarebbe poco accurato al di fuori di essi. Il sospetto è che alcuni dei modelli in letteratura, che vantano ottime prestazioni statistiche, in realtà soffrano di questo problema.



Mancanza di ipotesi del meccanismo

- Se non capiamo perché avviene, tanto avviene tutte le volte e ci va bene lo stesso... probabilmente siamo solo fortunati!
- Proprietà “nascoste” delle molecole
- Che t’importa di cosa dice la gente?
- L’ipotesi del “*minimal cut set*”



Il progetto VEGA



- <http://www.vega-qsar.eu>



MMS PADOVA

- <http://mms.dsfarm.unipd.it/index.html>

Sezione di molecular modeling del dipartimento
di Farmacia dell'università di Padova

Una nuova figura lo “psicologo molecolare” ?



QSAR tools at JRC

- https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/laboratories-research/predictive_toxicology
- Predictive toxicology
- **Toxtree** per valutare l'hazard (la soglia)
- **Toxmatch** programma open source per identificare la chemical similarity
- **DART** (Decision Analysis by Ranking Techniques)



QSAR tools at JRC

- **Stat4tox** (Software for the Statistical Evaluation of In Vitro Assays)
- **METIS** (Metabolic Information Input System)
- **Danish (Q)SAR Database** l'agenzia per la protezione ambientale danese ha fatto un confronto tra i risultati di diversi modelli
- **QSAR Reporting Formats and the JRC QSAR Model Database**

a. «End point» fisico-chimici



«End point»	Strumento software	Modelli/Moduli	Liberi o commerciali
Punto di fusione/congelamento	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Libero
Punto di ebollizione	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Libero
	T.E.S.T. (US EPA)	Punto di ebollizione normale	Libero
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulo punto di ebollizione/pressione di vapore	Commerciale
Densità relativa	T.E.S.T. (US EPA)	Densità	Libero
Pressione di vapore	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Libero
	T.E.S.T. (US EPA)	Pressione di vapore a 25 °C	Libero
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulo punto di ebollizione/pressione di vapore	Commerciale
Tensione superficiale	T.E.S.T. (US EPA)	Tensione superficiale a 25 °C	Libero
Idrosolubilità	EPI Suite (US EPA)	WSKOW e WATERNT	Libero
	T.E.S.T. (US EPA)	Idrosolubilità a 25 °C	Libero
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulo Idrosolubilità	Commerciale
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modulo fisico-chimico e biofarmaceutico	Commerciale
	Discovery Studio (Accelrys)	ADMET Descriptors	Commerciale
Coefficiente di ripartizione (log Kow)	EPI Suite (US EPA)	KOWWIN	Libero
	VEGA (IRFMN)	Modelli LogP	Libero
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulo LogP	Commerciale
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modulo fisico-chimico e biofarmaceutico	Commerciale
	JChem (ChemAxon)	Indicatore LogP/logD	Commerciale
Punto di infiammabilità	T.E.S.T. (US EPA)	Punto di infiammabilità	Libero
Costante di dissociazione	Danish QSAR Database (DTU)	pKa da ACD/Labs	Libero
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulo pKa	Commerciale
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modulo fisico-chimico e biofarmaceutico	Commerciale
	JChem (ChemAxon)	Indicatore pKa	Commerciale
Viscosità	T.E.S.T. (US EPA)	Viscosità a 25 °C	Libero



b. Destino nell'ambiente e vie di trasferimento

«End point»¹¹	Strumenti software	Modelli/Moduli	Liberi o commerciali
Idrolisi	EPI Suite (US EPA)	HYDROWIN	Libero
Pronta biodegradabilità	Danish QSAR Database (DTU)	Modello non pronta biodegradabilità da DTU	Libero
	EPI Suite (US EPA)	BIOWIN e BioHCwin	Libero
	VEGA (IRFMN)	Modello IRFMN	Libero
	CATALOGIC (LMC)	Numerosi modelli OCSE 301	Commerciale
	Discovery Studio (Accelrys)	Modello biodegradazione aerobica	Commerciale
	Meta-PC (MultiCASE)	Sistema esperto basato su regole di biodegradazione microbica aerobica	Commerciale
Bioaccumulo in specie acquatiche	EPI Suite (US EPA)	BCFBAF	Libero
	T.E.S.T. (US EPA)	Fattore di bioaccumulo	Libero
	VEGA (IRFMN)	Modelli CAESAR, Meylan e KNN/Read-Across	Libero
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pacchetto di modelli EcoTox	Commerciale
	CATALOGIC (LMC)	Due modelli standard per BCF	Commerciale
Screening dell'adsorbimento/del desorbimento	EPI Suite (US EPA)	KOCWIN	Libero



c. «End point» ecotossicologici

«End point» ¹²	Strumenti software	Modelli/Moduli	Liberi o commerciali
Tossicità a breve termine per i pesci	Danish QSAR Database (DTU)	LC50 a 96 ore in Pimephales promelas da DTU	Libero
	ECOSAR (US EPA)	Pesci, 96 ore, LC50	Libero
	T.E.S.T. (US EPA)	LC50 (a 96 ore) in Pimephales promelas	Libero
	VEGA (IRFMN)	Classificazione SarPy/IRFMN e modello KNN/Read-Across	Libero
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modulo tossicità	Commerciale
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pacchetto di modelli EcoTox	Commerciale
	Discovery Studio (Accelrys)	LC50 in Pimephales promelas	Commerciale
Tossicità a lungo termine per i pesci	ECOSAR (US EPA)	Pesci, ChV ¹³	Libero
Tossicità a breve termine per invertebrati acquatici (dafnia)	Danish QSAR Database (DTU)	EC50 a 48 ore in Daphnia magna da DTU	Libero
	ECOSAR (US EPA)	Daphnid, 48 ore, LC50	Libero
	T.E.S.T. (US EPA)	LC50 (a 48 ore) in Daphnia magna	Libero
	VEGA (DEMETRA)	LC50 (a 48 ore) in Daphnia magna	Libero
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modulo tossicità	Commerciale
	Discovery Studio (Accelrys)	EC50 in Daphnia	Commerciale
Tossicità a lungo termine per gli invertebrati acquatici (dafnia)	ECOSAR (US EPA)	Daphnid, ChV ¹¹	Libero
Tossicità per le piante acquatiche (alghe)	Danish QSAR Database (DTU)	EC50 a 72 ore in Pseudokirchneriella s. da DTU	Libero
	ECOSAR (US EPA)	Alghe verdi, 96 ore, EC50	Libero
Tossicità a breve termine per gli invertebrati terrestri	ECOSAR (US EPA)	Lombrico, 14 giorni, LC50	Libero



d. «End point» tossicologici

«End point»	Strumenti software	Modelli/Moduli	Liberi o commerciali
Tossicità acuta	Danish QSAR Database (DTU)	Modelli per la tossicità acuta per i roditori da ACD/Labs	Libero
	T.E.S.T. (US EPA)	LD50 orale nel ratto	Libero
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulo tossicità acuta	Commerciale
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modulo tossicità	Commerciale
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pacchetto di modelli AcuteTox	Commerciale
	Discovery Studio (Accelrys)	LD50 orale e relativo a tossicità per inalazione per il ratto	Commerciale
Irritazione o corrosione della pelle	Danish QSAR Database (DTU)	Modello irritazione della pelle	Libero
	QSAR Toolbox dell'OCSE	Regole di inclusione (ed esclusione) di irritazione/corrosione della pelle secondo BfR	Libero
	ToxTree (JRC)	Irritazione/corrosione della pelle	Libero
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulo irritazione	Commerciale
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pacchetto di modelli SkinEye Toxicity	Commerciale
	Derek (Lhasa)	Allerte per irritazione (della pelle)	Commerciale
Irritazione oculare	Discovery Studio (Accelrys)	Etefon	Commerciale
	QSAR Toolbox dell'OCSE	Regole di inclusione (ed esclusione) di irritazione/corrosione oculare secondo BfR	Libero
	ToxTree (JRC)	Irritazione e corrosione oculare	Libero
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulo irritazione	Commerciale
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pacchetto di modelli SkinEye Toxicity	Commerciale
	Derek (Lhasa)	Allerte per irritazione (oculare)	Commerciale
Sensibilizzazione cutanea	Discovery Studio (Accelrys)	Irritazione oculare	Commerciale
	Danish QSAR Database (DTU)	Modello dermatite allergica da contatto	Libero
	QSAR Toolbox dell'OCSE	Allerte di legame alle proteine per sensibilizzazione cutanea secondo OASIS	Libero
	ToxTree (JRC)	Domini di reattività per sensibilizzazione cutanea	Libero
	VEGA (IRFMN)	Modello CAESAR	Libero
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulo irritazione	Commerciale
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pacchetto di modelli SkinEye Toxicity	Commerciale
	Derek (Lhasa)	Sensibilizzazione cutanea	Commerciale
Discovery Studio	Sensibilizzazione cutanea	Commerciale	



«End point»	Strumenti software	Modelli/Moduli	Liberi o commerciali
	(Accelrys)		
	TIMES (LMC)	Sensibilizzazione cutanea con autossidazione	Commerciale
Tossicità a dose ripetuta	ADMET Indicatore (Simulations Plus)	Modulo tossicità	Commerciale
	CASE Ultra (MultiCASE)	Diversi pacchetti associati a tossicità a dose ripetuta	Commerciale
	Derek (Lhasa)	Diversi «end point» associati a tossicità a dose ripetuta	Commerciale
	Discovery Studio (Accelrys)	LOAEL di tossicità cronica nel ratto (via orale)	Commerciale
	Leadscope	Diversi modelli associati a tossicità a dose ripetuta	Commerciale
Studio di mutazione genica dei batteri <i>in vitro</i> (test di Ames)	Danish QSAR Database (DTU)	Modelli per il test di Ames	Libero
	QSAR Toolbox dell'OCSE	Numerosi profilatori (allerte) associati a questo «end point»	Libero
	T.E.S.T. (US EPA)	Mutagenicità	Libero
	ToxTree (JRC)	Allerte di mutagenicità <i>in vitro</i> (test di Ames) secondo l'ISS	Libero
	VEGA (IRFMN)	Modelli CAESAR, SarPy/IRFMN, ISS e KNN/Read-Across	Libero
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulo genotossicità	Commerciale
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pacchetto di modelli di mutagenicità batterica	Commerciale
	Derek and Sarah (Lhasa)	Mutagenicità <i>in vitro</i>	Commerciale
	Discovery Studio (Accelrys)	Mutagenicità di Ames	Commerciale
	Leadscope	Genetox Expert Alerts Suite e Non-human Genetic Toxicity Suite	Commerciale
	TIMES (LMC)	Mutagenicità di Ames	Commerciale



Mutagenicità (altri «end point» differenti dalla mutazione genica dei batteri <i>in vitro</i>)	Danish QSAR Database (DTU)	Modelli per «end point» di genotossicità	Libero
	QSAR Toolbox dell'OCSE	Numerosi profilatori (allerte) associati a mutagenicità	Libero
	ToxTree (JRC)	Numerosi alberi di decisione associati a mutagenicità	Libero
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pacchetto di modelli EcoTox	Commerciale
	Derek (Lhasa)	Danno cromosomico <i>in vitro</i>	Commerciale
	Leadscope	Non-human Genetic Toxicity Suite	Commerciale
	TIMES (LMC)	Numerosi modelli associati a mutagenicità	Commerciale
Tossicità per la riproduzione	Danish QSAR Database (DTU)	Modelli per «end point» endocrini e modello per potenziale teratogeno nell'uomo	Libero
	VEGA (IRFMN)	Modelli CAESAR e PG	Libero
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modulo tossicità	Commerciale
	CASE Ultra (MultiCASE)	Diversi pacchetti di modelli associati a tossicità per la riproduzione e per lo sviluppo	Commerciale



«End point»	Strumenti software	Modelli/Moduli	Liberi o commerciali
	Derek (Lhasa)	Diversi «end point» associati a tossicità per la riproduzione	Commerciale
	Discovery Studio (Accelrys)	Potenziale di tossicità per lo sviluppo	Commerciale
	Leadscope	Diversi modelli associati a tossicità per la riproduzione e per lo sviluppo	Commerciale
	TIMES (LMC)	Modelli di affinità di legame per androgeni, AHR ed estrogeni (recettore)	Commerciale



Grazie per l'attenzione...

Nota sul copyright...

parte del materiale presentato non è proprietà degli autori , è stato scaricato da internet esclusivamente a scopo didattico, senza fine di lucro e nell'ambito della clausole *fair use e fair dealing*.

Nessun *endorsement* viene fatto di eventuali prodotti commerciali identificabili.

Chiunque venisse in possesso di queste slide rimane vincolato al rispetto delle norme di proprietà intellettuale sopra citate, eventuali violazioni sono esclusiva responsabilità dell'utilizzatore finale.

L'utilizzo delle slide prive di questa nota costituisce esso stesso una violazione delle predette norme ad esclusiva responsabilità dell'utilizzatore.