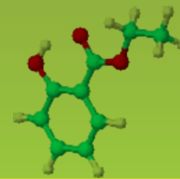


TESTARE LA TOSSICITÀ DELLE SOSTANZE CHIMICHE



REACH - LA SFIDA

Quasi tutto ciò che compriamo, in qualità di consumatori europei, comprende la presenza di sostanze chimiche nella produzione, fabbricazione o uso. Questo include prodotti alimentari e additivi, prodotti cosmetici, medicinali, beni per la casa, per imballaggio, telefonia ed elettronica.

L'introduzione delle sostanze chimiche nell'ambiente ha delle conseguenze se entrano come rifiuti di produzione, perdite accidentali o rifiuti post-consumo. Possono diffondersi nell'aria che respiriamo e penetrare negli alimenti che consumiamo; inoltre possono accumularsi nell'ecosistema (animali, piante, acqua, suolo, etc.).

Incidenti, infortuni, problemi di salute e l'impatto sulla fauna e sulla flora hanno portato a una maggior attenzione verso le conseguenze dell'accumulo delle sostanze chimiche nell'ambiente. La richiesta pubblica di prodotti "puliti" ha comportato normative più stringenti per la produzione, la distribuzione, l'utilizzo e lo smaltimento delle sostanze chimiche, e un maggior impegno dell'industria al fine di ridurre il rischio e migliorare la sicurezza.



"La sfida è di disporre di informazioni scientificamente attendibili sui rischi potenziali delle sostanze e, allo stesso tempo, ridurre al minimo le sperimentazioni superflue sugli animali. Uno degli obiettivi fondamentali del R 735: è quello di promuovere i metodi alternativi per la valutazione del rischio delle sostanze e di considerare la sperimentazione animale come ultima risorsa.

Geert Dancet, Executive Director - ECHA, traduzione comunicato stampa: Agosto 2009³

PROTEGGERE LA SALUTE E L'AMBIENTE

La risposta dell'Unione Europea prende forma nel 2007 nel Regolamento REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances).¹

Il REACH impone all'industria di fornire informazioni agli utenti sui rischi che presentano le sostanze chimiche prodotte e immesse sul mercato, in modo da migliorare le decisioni circa il loro utilizzo. Per le sostanze sul mercato in volumi di almeno una tonnellata per anno, i dati relativi alla tossicità devono essere registrati presso l'Agenzia Europea delle sostanze chimiche (ECHA).

Il REACH ha pertanto provocato un'urgente richiesta di prove di tossicità per un elevato numero di sostanze chimiche. Circa 100.000 sostanze chimiche dovrebbero essere registrate per il REACH tra il 2010 e il 2018; per esse saranno richiesti i dati dei test di tossicità.

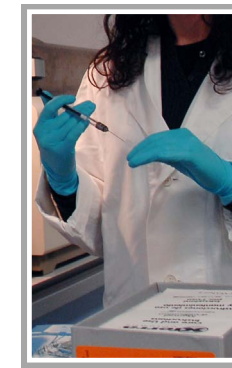
Le autorità, gli scienziati e l'industria hanno convenuto che tale sperimentazione delle sostanze chimiche deve essere conforme alle "3R" - Reduce, Refine and Replace - ovvero vi deve essere l'impegno a ridurre, perfezionare e sostituire la sperimentazione animale, qualora possibile.

Il REACH ha fatto il grande passo di chiedere a fabbricanti e importatori di condividere i loro dati e informazioni, sia nuovi che esistenti, al fine di non dover ripetere

inutilmente i test. Inoltre, nel caso vi sia una proposta di test su animali vertebrati, ECHA si assume il compito di pubblicare una richiesta di dati esistenti che potrebbero essere utilizzati al posto dei nuovi test.²

La Commissione Europea ha stimato che la piena attuazione della registrazione nel prossimo decennio potrebbe comportare l'utilizzo fino a 9 milioni di animali di laboratorio, per un costo di circa € 1.3 miliardi.³

Il REACH prevede pertanto la possibilità di utilizzare sia metodi alternativi di valutazione che dati già esistenti.² I metodi *in silico* sono un'importante via verso il futuro.



¹ ECHA 2009, 'REACH: il sistema normativo per le sostanze chimiche più ambizioso al mondo' <http://tinyurl.com/ECHA-REACH-IT>

² ECHA 2010, 'Practical guide 10: How to avoid unnecessary testing on animals' <http://tinyurl.com/ECHA-PG10>

³ ECHA Press Release, August 2009 <http://tinyurl.com/ECHA-PR0911>

COSA SONO i METODI in SILICO?



VANTAGGI DEI METODI in SILICO

Le tradizionali prove di tossicologia sono effettuate nei laboratori su animali vivi (test in vivo). In Europa ogni anno si usa circa un milione di animali per questa tipologia di tests (dati del 2005⁴). I metodi alternativi includono le sperimentazioni in vitro, dove colture cellulari vive vengono trattate in provetta con piccole quantità della sostanza chimica.⁵

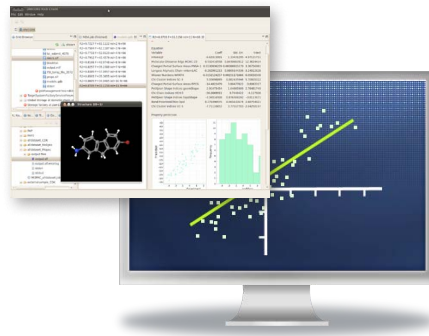
I metodi *in silico* si sono sviluppati come nuovo procedimento per testare le sostanze chimiche basandosi sulla simulazione al computer o su modelli. I risultati delle prove esistenti servono per definire i criteri e i modi con cui una sostanza potrebbe essere pericolosa nell'organismo e nell'ambiente. In tale maniera, la tossicità di una particolare sostanza chimica impiegata in un ambiente specifico può essere predetta e valutata senza ulteriori sperimentazioni su animali o cellule vive.

I metodi *in silico* sono ampiamente utilizzati (anche dalle autorità di regolamentazione negli Stati Uniti) come strumento di screening e di identificazione per test prioritari in laboratorio. Essi sono utilizzati anche congiuntamente ai dati di laboratorio per aggiungere un'altra linea di prove o di dimostrazioni. Per molti scienziati, l'obiettivo è anche quello di sostituire e perfezionare i test sugli animali.

⁴ Abbott, Alison. "Animal testing: More than a cosmetic change" Nature 438, 144-146, November 10, 2005.

⁵ Panoramica in <http://alttox.org/trc/tox-test-overview/>

I metodi in silico utilizzano la simulazione al computer o dei modelli al computer per predire e valutare le proprietà tossicologiche di una sostanza chimica nell'organismo e nell'ambiente.



Esempi

Il progetto CAESAR, finanziato dall'UE, ha sviluppato modelli di previsione in silico (QSAR) per cinque tipi di endpoint (effetti collaterali). Il software per i modelli è disponibile gratuitamente online attraverso il sito web www.caesar-project.eu

Il progetto CHEMOMENTUM, finanziato dall'UE, ha sviluppato una piattaforma per costruire modelli QSAR in modo automatico utilizzando i flussi di lavoro basati su tecnologie Grid.

EPI (Estimation Programs Interface) Suite è una suite di proprietà chimico-fisiche e ambientali destinata a programmi di stima, sviluppato dall'Agenzia di Protezione Ambientale americana - Ufficio di Prevenzione Inquinamento sostanze Tossiche e dal Syracuse Research Corporation (SRC). È utilizzato dall'EPA come strumento di screening. www.epa.gov/opptintr/exposure/pubs/episuite.htm

L'Unione Europea finanzia la ricerca per lo sviluppo di metodi in silico in quanto i vantaggi sono potenzialmente immensi.

Riduzione dei test su animali

Per testare le sostanze chimiche, i metodi in silico utilizzano i risultati delle prove in vivo e in vitro effettuate in laboratorio (vedi sopra). Consentono quindi agli scienziati di limitare la ripetizione degli esperimenti sugli animali tramite la loro sostituzione con modelli al computer. Questo diminuisce la sofferenza degli animali e la quantità di rifiuti chimici causati da prove di laboratorio supplementari.

Riduzione dei costi e dei ritardi

Per i produttori industriali, gli importatori e gli utilizzatori di sostanze chimiche, i metodi *in silico* possono evitare i costi e i ritardi associati alla sperimentazione animale. Alcuni di questi strumenti in silico sono disponibili gratuitamente online.

Autorizzazione della sperimentazione di un maggior numero di sostanze

Per i regolatori e i cittadini, i metodi in silico permettono di ridurre i costi e di aumentare l'opportunità di sperimentazione e, quindi, la valutazione della sicurezza della vasta gamma di sostanze chimiche in uso.

Pertanto i metodi *in silico* diventano importanti, soprattutto adesso nell'ambito REACH, quando l'esigenza è di valutare un ampio inventario di sostanze, e non solo poche sostanze prioritarie

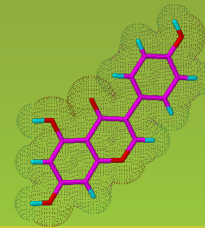


Aumento della qualità delle informazioni

I modelli al computer danno la possibilità di integrare contemporaneamente i risultati della sperimentazione in vivo e in vitro ottenuti da studi di laboratorio, al fine di raggiungere una comprensione dettagliata e affidabile sull'interazione e sul comportamento delle sostanze chimiche sull'uomo e sull'ambiente. Ciò potrebbe migliorare la ricerca scientifica e la sua pianificazione delle sostanze chimiche e ridurre il numero di effetti tossici imprevisti.

I metodi *in silico* stimano la probabilità in maniera utile per le Autorità, quando devono valutare il rischio e l'incertezza.

I metodi *in silico* sono in grado di affrontare i rischi specifici o gli effetti avversi (endpoints) per i quali la sperimentazione animale non è totalmente accettata.



Adeguatezza dei modelli *in silico*

I modelli *in silico* vengono sviluppati da dati esistenti derivanti da test in laboratorio, pertanto un modello può essere affidabile solo quanto i dati su cui si basa.

In alcuni settori chiave, come la tossicità a lungo termine sui mammiferi, i dati di laboratorio a disposizione sono limitati, quindi il range di modelli *in silico* attualmente disponibile è limitato.

Esistono effettivamente prove di laboratorio sia per la tossicità acuta che cronica, ma i tests di tossicità cronica sono più lunghi e più costosi. In genere, i modelli per la valutazione e la predizione della tossicità acuta sono efficaci, mentre sono poco sviluppati quelli relativi alla tossicità cronica.

I metodi *in silico* attuali non in grado di valutare la tossicità di miscele o di sostanze impure.

Progresso e Utilizzo

I metodi *in silico* sono un'area di lavoro interdisciplinare, in cui i modelli sono sviluppati da esperti di chimica-informatica per essere utilizzati da tossicologi. La forza e l'uso di un modello dipende dal fatto che esso tenga conto chiaramente cosa il tossicologo e il regolatore necessitano per prendere la loro decisione.

Il livello di utilizzo di metodi *in silico* dipende in buona parte dall'industria. In ambito REACH, è responsabilità del registrante di selezionare i metodi di valutazione e di mostrare che la loro applicazione al caso particolare sia scientificamente valida.

Consenso da parte delle Autorità

La validità scientifica dei metodi *in silico* dipende rigorosamente da come un modello *in silico* è stato sviluppato, e se utilizzato esclusivamente per quello per cui era destinato. Il grado di documentazione considerato da parte del ricercatore e dell'utilizzatore permette all'ECHA di effettuare una revisione indipendente e trasparente.

Mentre il REACH ammette i metodi alternativi, l'ECHA deve, inevitabilmente, prestare attenzione nell'accettarne l'uso. Se un composto è erroneamente valutato, ci possono essere gravi conseguenze per la salute umana e per l'ambiente. La stessa cautela è importante per il futuro dei metodi *in silico*; se particolari modelli fossero applicati in maniera scorretta o incauta, allora i metodi *in silico* perderebbero di credibilità.

Le sostanze chimiche, la salute e l'ambiente sono temi di interesse pubblico. Sia che siate regolatori, scienziati, politici, ONG, giornalisti, cittadini o produttori di sostanze chimiche, potreste desiderare di tenervi informati riguardo i metodi *in silico*, anche per contribuire al dibattito relativo al loro sviluppo e uso.

ORCHESTRA

La UE finanzia il progetto ORCHESTRA per promuovere una più ampia comprensione, consapevolezza ed un uso appropriato dei metodi *in silico*. Il team del progetto è costituito da chimici e sociologi. Noi interagiamo direttamente e online con varie organizzazioni e individui. Questa brochure rappresenta un primo livello di informazione per tutti.

Il progetto ORCHESTRA andrà in supporto della buona prassi e della regolamentazione, mettendo assieme la ricerca sui metodi *in silico* e le esperienze da loro applicazioni pratiche.

Informazioni online

Dalla fine del 2010 il portale web diventerà la fonte centrale per le informazioni. È stato progettato per facilitare e incrementare il trasferimento e la condivisione della conoscenza e delle esperienze tra professionisti che sviluppano e usano i metodi *in silico*. Gli utenti nell'industria e i regolatori potranno scaricare i software dei modelli *in silico* selezionati dal progetto.

Troverete le informazioni on line al sito www.in-silico-methods.eu
anche per registrarvi e tenervi aggiornati

Se avete necessità di altre informazioni

Dal 15 Settembre 2010 consulteremo con le autorità, i produttori e gli importatori di sostanze chimiche e le loro associazioni, con gli accademici e altri ricercatori, le piccole imprese, ONG e gruppi di cittadini nella UE, per definire le informazioni attese riguardo i metodi *in silico*. Per contribuire, visitate il sito web.

Workshops, seminars e altri eventi

Registratevi online per informarvi su seminari e workshops che saranno organizzati nel 2010-2012.

Materiale didattico per la discussione scientifica

È in fase di sviluppo del materiale per generare una discussione scientifica e promuovere la comprensione dei metodi *in silico*.

ORCHESTRA project partners

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano.

PublicSpace Ltd. UK.

Institut SYMLOG, Paris.

Politecnico di Milano, Milano.

Universitaet Stuttgart.

University of Patras, Greece.

Centro Reach S.r.l., Milano.