

Predicción de la sensibilización dérmica de agroquímicos mediante modelos in silico: comparación entre QSARToolBox, Derek Nexus y SkinSensDB, con análisis de alertas estructurales

Lenze, Mariela.^{1,2}; Pérez Cota, Marta.¹; Savioli Martina.¹; Pina Juan I.³; García Mora R.^{1,2}; Benedetti, Martina D.^{1,2}; Gutiérrez María L.^{1,2}

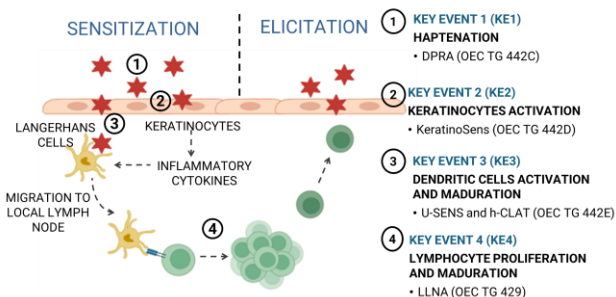
¹Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. ²CONICET. ³ATANOR S.C.A.

Contacto: marielalenze@gmail.com

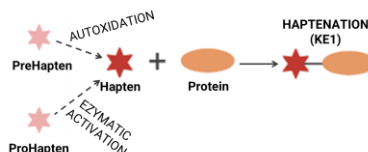
INTRODUCCIÓN

- ✓ La evaluación sensibilización dérmica es un requisito regulatorio como parte de la seguridad de los agroquímicos.
- ✓ La descripción de su AOP impulsó el desarrollo de métodos alternativos con aceptación regulatoria. En particular, la aplicación de modelos *in silico* en la evaluación de agroquímicos aún es limitada.

ADVERSE OUTCOME PATHWAY (AOP)



SKIN METABOLISM



OBJETIVO. Comparar la capacidad predictiva y alcance entre distintas herramientas computacionales para predecir la sensibilización dérmica de agroquímicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Agroquímicos evaluados



Input. CASRN/SMILES

- Fomesafen
- Glufosinato de amonio
- E2EH
- Acetoclor
- MCPA
- S-metacloro
- Glifosato
- 2,4-D
- Cletodim

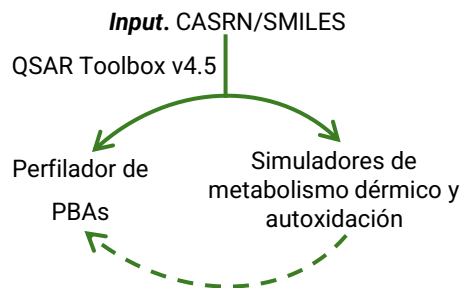
3. Comparación con datos in vivo



2. Herramientas *in silico*

- 1. FTA (flujo de trabajo automatizado)**
QSARToolbox v4.5
Read-across con datos *in vivo* de análogos
- 2. SkinSens**
<https://cwtung.nhri.edu.tw/skinsensdb/>
Algoritmo de aprendizaje automático basado en datos *in vivo*, KEs y PBAs
- 3. Derek Nexus®**
Basado en reglas de expertos y alertas estructurales

4. Evaluación de las alertas de union a proteínas (PBAs)



RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Comparación *in silico* vs. *in vivo*

Agroquímico	SkinSens	FTA	DEREK NEXUS	Datos <i>in vivo</i>
S-metacloro	-	S	S (P)	S
2,4-D	-	-	S (E)	S
Glufosinato	NS	NS	NS	NS
Glifosato	NS	-	NS	NS
Fomesafen	-	-	NS	NS
MCPA	-	-	S (E)	NS
E2EH	-	NS	S (E)	NS
Cletodim	S	-	S (P)/NS	S
Acetoclor	-	S	S (P)	S

Evaluación de la PBAs

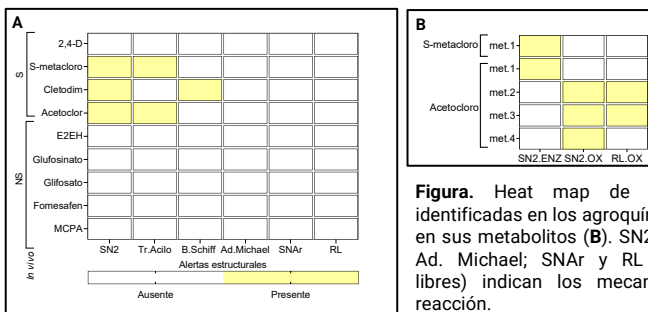


Figura. Heat map de las PBAs identificadas en los agroquímicos (A) y en sus metabolitos (B). SN2; B. Schiff; Ad. Michael; SNAr y RL (radicales libres) indican los mecanismos de reacción.

- ✓ **Capacidad predictiva.** FTA (4/9) y SkinSens (2/9) coincidieron con el *in vivo*; Derek Nexus (9/9: 7 correctos, 2 sobrestimados).
- ✓ **Cobertura.** Derek Nexus mostró mayor alcance y capacidad predictiva; SkinSens fue la más limitada.
- ✓ **PBAs.** Detectadas en sensibilizantes (excepto 2,4-D); ausentes en no sensibilizantes. Solo 2 generaron metabolitos con PBAs.
- ✓ **Conclusión general.** Diferencias atribuibles a que c/herramienta usa un enfoque metodológico distinto; el análisis de PBAs resultó útil y la biotransformación no fue relevante para estos agroquímicos.