

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}

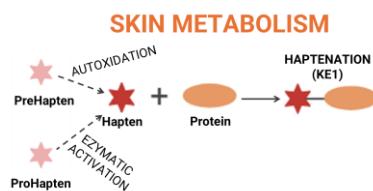
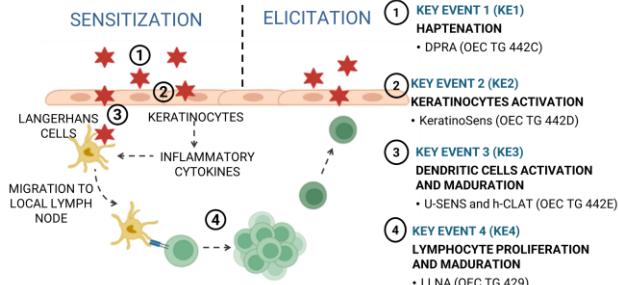
¹Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. ²CONICET. ³ATANOR S.C.A.

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)



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

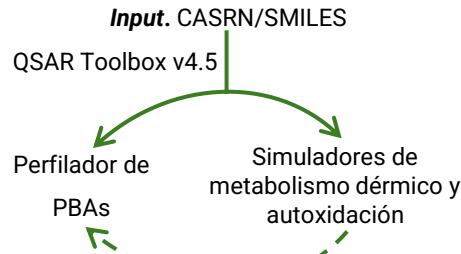
3. Comparación con datos *in vivo*



2. Herramientas *in silico*

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

4. Evaluación de las alertas de unión 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

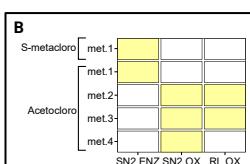
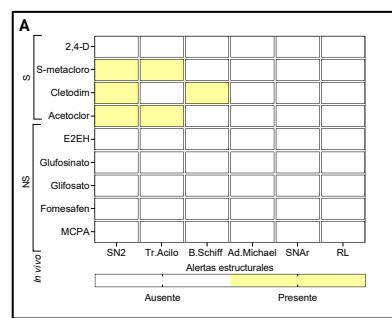


Figura. Heat map de las PBAs identificadas en los agroquímicos (A) y en sus metabolitos (B). SN2; B. Schiff; Ad. Michael; SNAr y RL (radicales libres) indican los mecanismos de reacción.

- ✓ **Capacidad predictiva.** FTA (4/9) y SkinSens (2/9) coincidieron con el *in vivo*; Derek Nexus (9/9: 7 correctos, 2 sobreestimados).
- ✓ **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.