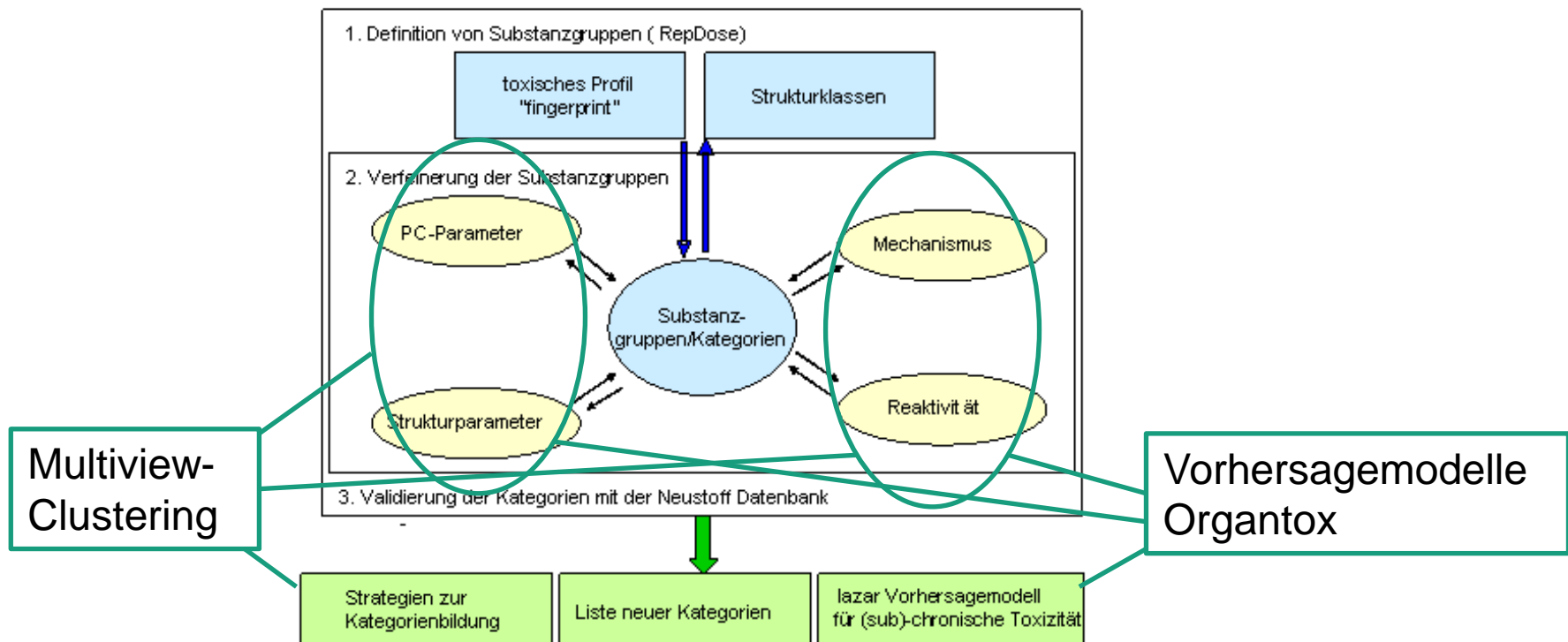


Strategien zur Entwicklung von chemischen Kategorien für REACH

Projektskizze

Strukturwirkungsbeziehungen/toxikologische Kategorien: Korrelation zwischen biologischer Aktivität und chemischen Struktur



Projektpartner

Dr. Annette Bitsch, Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM, Hannover, Projektkoordination), Bereich Chemikalienbewertung (Leitung Dr. I. Mangelsdorf)

Dr. Christoph Helma, Universität Freiburg: Freiburger Zentrum für Datenanalyse und Modellbildung (FDM)

Prof. Dr. Stefan Kramer, Technische Universität München (TUM): Lehrstuhl XII Bioinformatik // Johannes Gutenberg Universität Mainz (JGU) : Informationssysteme

Prof. Dr. Ralf Stahlmann und Prof. Dr. Ursula Gundert-Remy, Charité -Universitätsmedizin Berlin: Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Toxikologische Daten: Die Datenbanken

	RepDose ¹		Neustoff	
	Substanzen	Studien	Substanzen	Studien
Insgesamt	756	2512	877	896
Ratte	739	1755	804	850
Maus	355	668	5	7
Andere Spezies	47	89	35	37
Oral	591	1714	792	834
Inhalation	349	797	16	22
Subakut	276	307	727	732
Subchronisch	435	498	85	93
Chronisch	405	718		

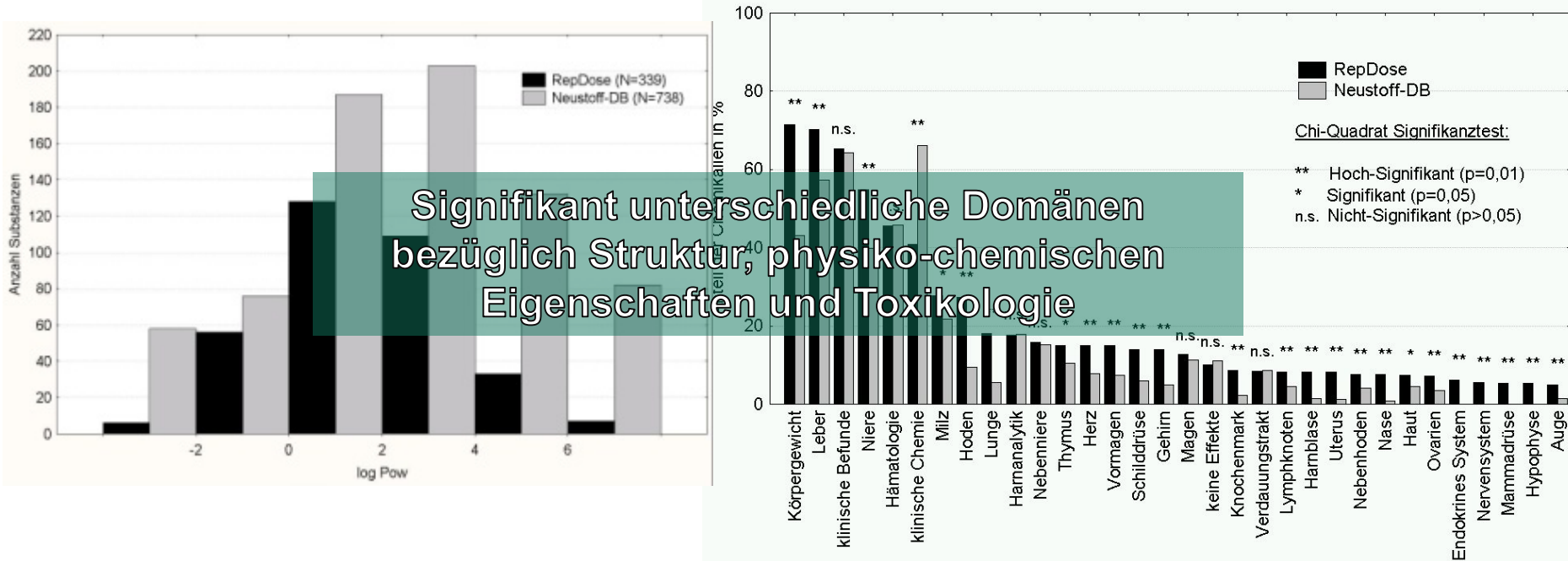
RepDose¹: öffentliche Daten, Kategorien- und Modellentwicklung

Neustoff: vertrauliche Daten, Kategorien- und Modellvalidierung

¹www.fraunhofer-repdose.de

Toxikologische Daten: Unterschiede RepDose – Neustoff DB

Kann eine Validierung der aus RepDose gewonnenen Ergebnisse mit den Neustoff-Daten gelingen?

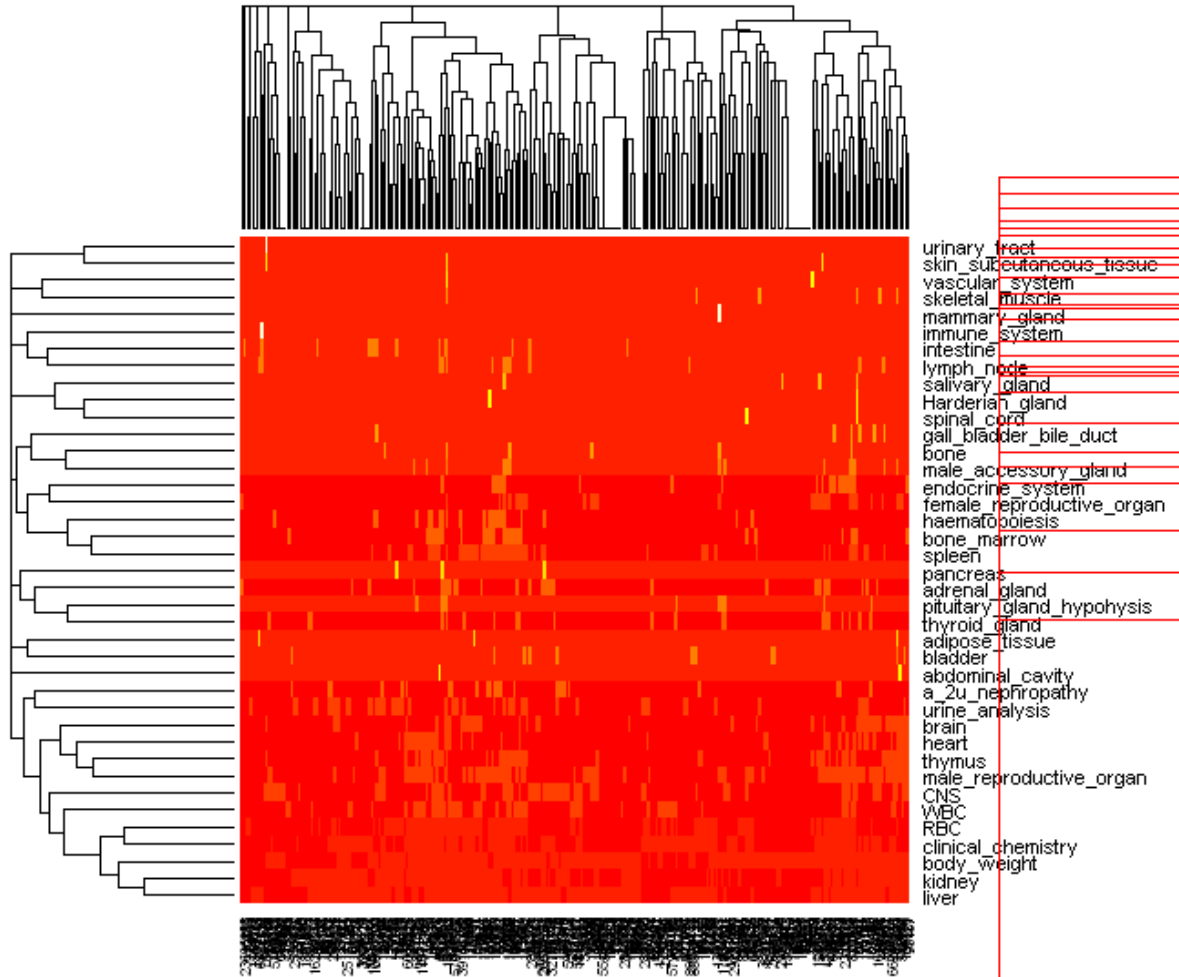


Neuer Ansatz:

Training Set: 2/3 der gemeinsamen Daten; N=700 Studien

Test Set: 1/3 der gemeinsamen Daten; N=350 Studien

Clustern toxikologischer Daten: Gratwanderung zwischen Detailtiefe und Matrixdichte



Erster Ansatz:

Organtoxizität: systemische Effekte, binär: Befund – o.B.

Probleme:

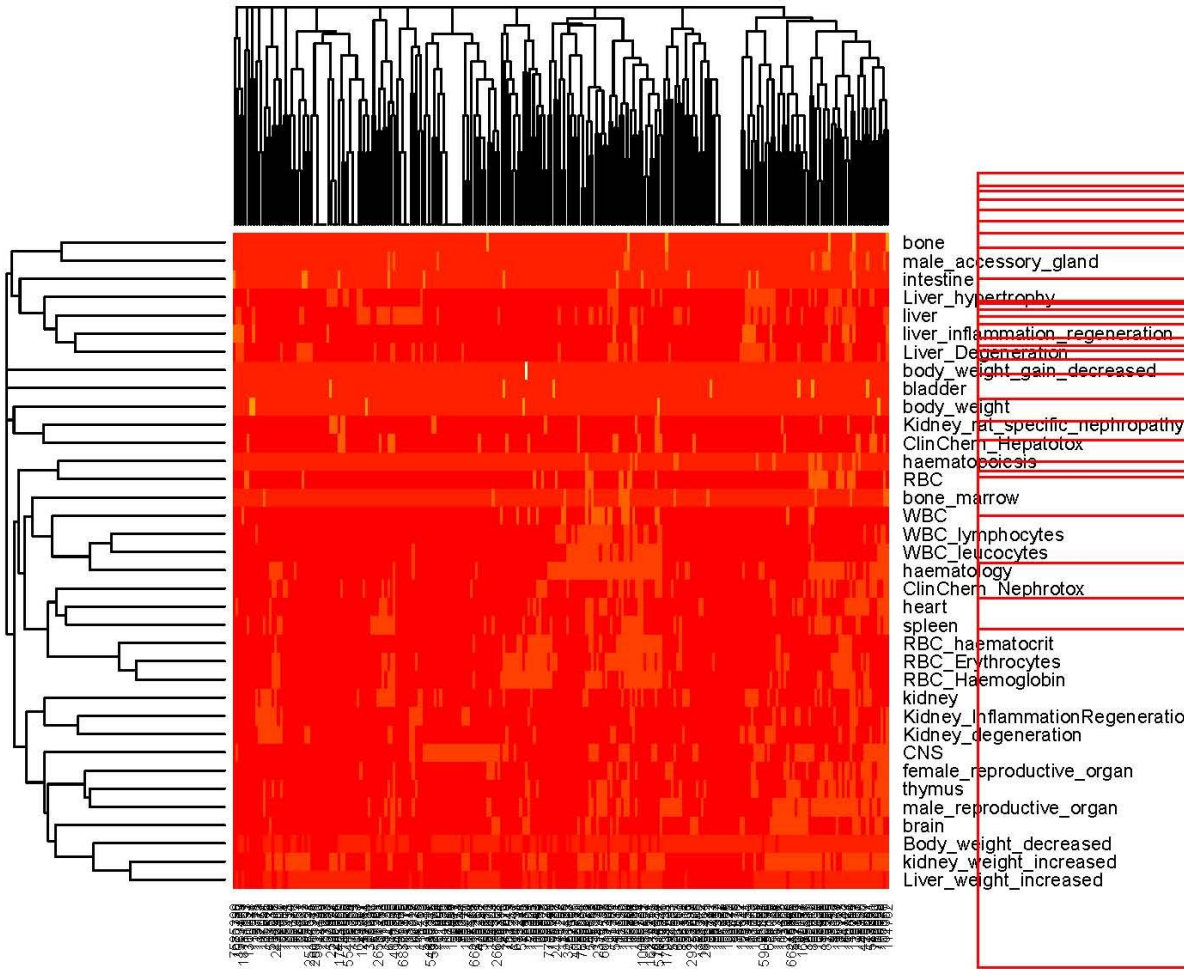
Spezifität - wenige Organe häufig befundet, viele selten



Effektebene hinzufügen

Clustering mit ToxMiner (US-EPA), adaptiert; gelb- befundet; rot – nicht befundet

Clustern toxikologischer Daten: Gratwanderung zwischen Detailtiefe und Matrixdichte



Zweiter Ansatz:

Effekt- und Organtoxizität:
systemische Effekte,
binär: Befund – o.B.

Verbesserung:

Spezifische Cluster erkennbar

ABER:

Organe o.B. sind ähnlich –
o.B. heißt nicht befundet
oder nicht untersucht

Nicht alle Cluster
reproduzierbar