

Metodi alternativi in ambito regolatorio: stato dell'arte

E. Di Consiglio

Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

La normativa Europea vigente in diversi ambiti regolatori: Regolamento REACH (1907/2006); dei prodotti fitosanitari (1107/2009); dei prodotti biocidi (528/2012); dei cosmetici (1223/2009), riveste un ruolo chiave non solo nel garantire un alto livello di sicurezza delle varie sostanze per la salute umana e ambientale, ma anche nel limitare l'uso di sperimentazioni animali laddove non ritenute necessarie. Tenendo conto di ciò, le Ditte che presentano un Dossier tecnico-scientifico, per supportare l'immissione sul mercato e l'uso di una determinata molecola (secondo le richieste specifiche per tipologia e in alcuni casi per tonnellaggio), così come il 'valutatore' che necessita di informazioni affidabili per stimare in maniera corretta i possibili rischi associati alla esposizione a tale molecola, hanno a disposizione veri e propri 'approcci alternativi'. In prima analisi devono essere utilizzate tutte le possibili fonti disponibili e ritenute rilevanti, tra le quali informazioni: i. preesistenti sulla molecola stessa, fondamentale in questo contesto anche la condivisione dei dati (*data sharing*) o la richiesta di deroga dello studio; ii. su molecole ritenute simili, sulla base non solo della analogia strutturale ma anche di alcune proprietà chimico-fisiche, effetti sulla salute umana e/o ambientale (*read-across*) o appartenenti alla stessa categoria (*grouping o famiglie di sostanze*); iii. derivanti da metodi *in silico* (modelli matematici previsionali); iv. derivanti da metodi *in vitro*. Qual'ora tali informazioni, considerate singolarmente o combinate tra loro, mediante approcci integrati a step, non portino ad una conclusione evidente, in alcuni casi, eccetto laddove vi sia assoluto divieto (vedi cosmetici) o non precisamente indicato (vedi *Standard Information Requirements, REACH*), è possibile ricorrere in ultima analisi a metodi *in vivo*, che utilizzino procedure che rispettino il benessere e ove possibile prevedano una riduzione del numero degli animali utilizzati.

Contestualmente vi è una intensa attività, rispondente alle stringenti richieste legislative, volta a sviluppare nuovi metodi e/o strategie alternativi. Per ognuno di questi deve esserne valutata non solo la validità da un punto di vista scientifico ma anche la possibile accettazione in ambito regolatorio. Negli ultimi anni EURL-ECVAM (*European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing*) ha valutato diverse proposte di test e proposto strategie alternative per assicurare la riduzione o sostituzione della sperimentazione animale in particolari aree di interesse. Tale attività è stata svolta, con il supporto tecnico/scientifico di partner internazionali, Autorità competenti e stakeholders, tra cui PARERE (*Network for Preliminary Assessment of Regulatory Relevance*), istituito proprio per dare un'indicazione sulle priorità dei metodi o la validità delle strategie proposte sulla base della loro possibile applicabilità a livello regolatorio.

La possibilità di poter valutare in futuro effetti sistemici senza ricorrere all'uso di sistemi sperimentali *in vivo* tra le altre cose è condizionata al fatto di poter ottenere specifiche informazioni tossicocinetiche, mediante una strategia alternativa, attualmente in fase di consultazione e di poter stimare la reale concentrazione *in vitro* in grado di indurre specifiche perturbazioni a livello cellulare riconducibili ai reali effetti avversi causati dalla sostanza stessa, scopo principale di vari Progetti di ricerca. Uno tra i vari goal realizzati nell'ambito di uno di questi Progetti, Predict-IV (*European-Grant20222*), è stato quello di evidenziare il ruolo principale della biocinetica, ossia valutare il destino di una molecola all'interno di diversi sistemi cellulari, per una corretta estrapolazione quantitativa in vivo dei dati ottenuti in vitro.