

***In silico* metodologija u toksikologiji: softveri za predviđanje toksičnosti**

**Dragana Javorac*, Katarina Baralić, Zorica Bulat,
Danijela Đukić-Ćosić, Biljana Antonijević**

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za toksikologiju, „Akademik
Danilo Soldatović”, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju: Dragana Javorac
Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija
Telefon: 011/3951-248
e-mail: dragana.javorac@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Već više od sto godina jedan od glavnih ciljeva toksikologa je povezivanje hemijske strukture supstanci sa njihovom toksičnošću. Progres u razvoju kompjuterskih tehnologija omogućio je kreiranje softverskih modela za ovu namenu. Međutim, primena *in silico* metodologije u toksikologiji je veoma složena. Kako se toksični efekat može ostvariti preko više mehanizama na različitim tkivima i organima, veoma je kompleksno kreirati softvere kojima se može dovoljno pouzdano predvideti toksičnost ispitivane supstance. Upotreba *in silico* metoda našla je primenu u proceni toksičnosti onih supstanci za koje ne postoji dovoljno podataka dobijenih tradicionalnim testovima toksičnosti (metaboliti, nečistoće u lekovima, itd.). Takođe, *in silico* metode se mogu koristiti u procesu sinteze hemikalija, sa ciljem dobijanja bezbednijih hemikalija, dajući uvid u strukturne karakteristike odgovorne za toksičnost. *In silico* metode za predviđanje toksičnosti trenutno se najčešće koriste uz standardna toksikološka ispitivanja, dok je tendencija da u budućnosti zamene deo *in vitro* i *in vivo* testova toksičnosti. U ovom radu biće prikazane mogućnosti i ograničenja najčešće korišćenih softvera u *in silico* toksikologiji (OECD QSAR Toolbox, Derek Nexus, ToxTree i MultiCASE).

Ključne reči: toksičnost, *in silico* metode, softveri

Uvod

Trenutno se na tržištu nalazi više od 30 miliona hemikalija, koje je čovek sintetisao ili izolovao iz prirodnih izvora. Iako mnoge od njih doprinose poboljšanju savremenog načina života, sve hemikalije, pod određenim uslovima izloženosti, u određenoj dozi mogu izazvati pojavu toksičnog efekta, te je njihova bezbedna upotreba od suštinskog značaja (1). Definisanje hemijskih svojstava i mogućih interakcija hemikalija sa biološkim sistemima predstavlja jedan od ključnih koraka u proceni njihove bezbednosti, koja se tradicionalno vrši na osnovu standardnih toksikoloških testova na eksperimentalnim životinjama (*in vivo*). Ova ispitivanja obuhvataju procenu akutne toksičnosti, iritacije kože/oka, senzibilizacije, toksičnosti pri ponovljenom doziranju, imunotoksičnosti, neurotoksičnosti, mutagenosti, karcinogenosti, reproduktivne toksičnosti, itd. (2,3). Međutim, većina ovih testova dugo traje, zahtevaju razmatranje etičnosti testiranja na eksperimentalnim životinjama i izdvajanje velikih finansijskih sredstava. Shodno zahtevima da se smanji broj eksperimentalnih životinja, a saglasno dokumentima o dobrobiti životinja, teži se ka kreiranju alternativnih *in vitro* i *in silico* metoda (2,3,4). Već više od jednog veka jedan od glavnih ciljeva toksikologa je povezivanje hemijske strukture supstanci sa njihovom toksičnošću. Progres u razvoju kompjuterskih tehnologija omogućio je kreiranje softverskih modela za ovu namenu (5). Modeli koji povezuju hemijsku strukturu supstanci sa njihovom biološkom aktivnošću nazvani su „Kvantitativni ili kvalitativni odnos između strukture i aktivnosti“ (engl. *Quantitative or Qualitative Structure–Activity Relationships* - (Q)SARs) (3,6). Primena *in silico* metodologije u toksikologiji je veoma složena i zahteva poznavanje većeg broja parametara koji se mogu koristiti kao molekularni deskriptori. Kako se toksični efekat ostvaruje preko više mehanizama na različitim tkivima i organima, veoma je komplikovano kreirati softvere kojima se može predvideti toksičnost ispitivane supstance (3,7). I pored intenzivnog rada na ovom polju još uvek ne postoji idealan softver koji bi mogao da se primeni na sve vrste supstanci, te je potrebno pažljivo odabrati jedan ili više softverskih paketa s ciljem dobijanja što preciznijeg predviđanja. Softveri ne samo da predviđaju vrednosti toksikoloških parametara, već sadrže i bazu poznatih podataka o ispitivanoj supstanci.

Uzimajući u obzir sve gore navedeno, cilj ovog rada je da dâ uvid u *in silico* metode koje se mogu koristiti u toksikologiji i da prikaže mogućnosti i ograničenja najčešće korišćenih softvera za procenu toksičnosti.

Primena *in silico* metoda u toksikologiji

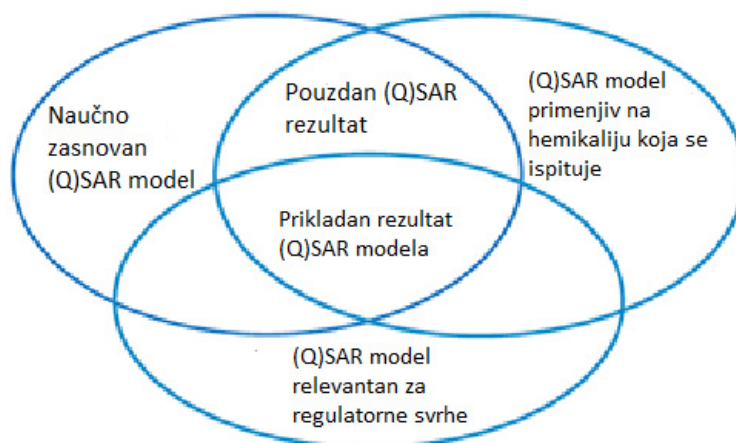
In silico metode se mogu primeniti s ciljem relativno brzog dobijanja podataka o toksičnosti supstanci koje nije moguće u potpunosti ispitati standardnim toksikološkim testovima (4,8) ili pak za supstance za koje postoje ispitivanja standardnim metodama kako bi se testirala validnost modela. Jedan od primera za primenu *in silico* metoda u

toksikologiji je biotransformacija hemikalija, s obzirom na to da nastali metaboliti mogu biti toksičniji od polazne hemikalije ili ih je teško identifikovati, izolovati i sintetisati u svrhe testiranja (4). Zatim, u toku procesa sinteze lekovite supstance može doći do formiranja nečistoća (intermedijeri i sporedni produkti) čiji toksikološki profil je potrebno ispitati, kao i proceniti rizik po zdravlje ljudi (9). Osim u toku sinteze, ove nečistoće mogu nastati i za vreme proizvodnje i skladištenja leka, kao i interakcijama - između aktivnih supstanci, leka sa ekscipijensima, ili leka sa ambalažom (10). Prvi korak u proceni rizika od ovih supstanci predstavlja ispitivanje njihove mutagenosti, pri čemu je jedna od preporuka upotreba najmanje dve komplementarne *in silico* metode (11). Još jedna značajna uloga *in silico* metoda je da pruži uvid u strukturne karakteristike supstance, koje su odgovorne za toksičnost, i na taj način omogući dizajn i sintezu bezbednijih hemikalija. Takođe, *in silico* metode se mogu koristiti za rangiranje nedovoljno ispitanih supstanci prema prioritetu za dalja toksikološka ispitivanja, radi dobijanja svih neophodnih podataka o toksičnosti supstance (4).

Kriterijumi za odabir adekvatnog (Q)SAR modela

Prilikom *in silico* procene toksičnosti određene supstance potrebno je poznavati njenu hemijsku strukturu i odabrati odgovarajući (Q)SAR model za dobijanje relevantnih podataka (Slika 1). Uslovi koji moraju biti ispunjeni da bi rezultati dobijeni pomoću ovih modela bili primenjivi navedeni su u Aneksu XI REACH (engl. *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) regulative Evropske unije, koja govori o registraciji, evaluaciji, autorizaciji i ograničenjima hemikalija:

- rezultati moraju biti izvedeni iz naučno zasnovanih (Q)SAR modela,
- supstanca se mora nalaziti u domenu primenljivosti (Q)SAR modela,
- rezultati moraju biti adekvatni u svrhu klasifikacije i obeležavanja hemikalija i/ili procene rizika,
- mora biti obezbeđena adekvatna i pouzdana dokumentacija primenjene metode (12).



Slika 1. Šema načina utvrđivanja prikladnog (Q)SAR modela (12)
Figure 1. Scheme of determining a suitable (Q)SAR model (12)

Naučno zasnovani (Q)SAR modeli koji se mogu koristiti za ispitivanje različitih toksikoloških svojstava navedeni su u praktičnom vodiču „Kako koristiti i prijaviti (Q)SAR modele“ koji je izdala Evropska agencija za hemikalije (engl. *European Chemicals Agency*: ECHA) 2016. godine (12). Odgovor na pitanje da li određena supstanca može biti testirana izabranim modelom najčešće se može dobiti uvidom u njegovu specifikaciju, prema navodima proizvođača, za oblast određenog toksičnog efekta.

Pouzdanost podataka

Za procenu pouzdanosti rezultata testova toksičnosti može poslužiti *Klimish* skala, prethodno korišćena za podatke dobijene *in vivo* i *in vitro* studijama, a kasnije prilagođena tako da može da bude primenjena i na one dobijene *in silico* metodama. Prvobitna *Klimish* skala svrstavala je dobijene podatke u jednu od četiri kategorije: 1- pouzdani, 2- ograničeno pouzdani, 3- nepouzdan, 4- nesvrstani (13). Sa porastom upotrebe *in silico* metoda, broj kategorija inicijalne skale povećao se na pet (RS1-RS5), pri čemu pouzdanost rezultata raste od RS1 ka RS5. Kategorije RS1 i RS2 analogne su kategorijama 1 i 2 prvobitne *Klimish* skale, i u njih se mogu svrstati samo podaci dobijeni *in vitro* i *in vivo* testovima. U kategoriju RS3 svrstavaju se podaci dobijeni *in silico* metodom *Read Across* u kombinaciji sa ekspertskim mišljenjem. Ukoliko se uz pomoć više *in silico* metoda dobiju podaci koji se podudaraju, svrstavaju se u kategoriju RS4, dok se podaci dobijeni korišćenjem samo jedne *in silico* metode svrstavaju u

kategoriju RS5. Upotreba podataka svrstanih u RS1-RS4 preporučena je u proceni rizika po zdravlje ljudi (4,11).

***In silico* softveri**

U daljem tekstu dat je pregled odabranih, najčešće korišćenih, softvera u *in silico* toksikologiji, dok su u Tabeli I prikazani ulazni i izlazni podaci za date softvere.

Tabela I Ulazni i izlazni podaci za najčešće korišćene softvere u oblasti toksikologije

Table I Input and output data for most commonly used software in toxicology

Softver	Ulazni podaci	Izlazni podaci
QSAR Toolbox	Strukturna formula, hemijski naziv, EC broj*, CAS broj**, itd.	Reproduktivna toksičnost, Hepatotoksičnost, Nefrotoksičnost, Neurotoksičnost, Imunotoksičnost, Genotoksičnost i mutagenost, Karcinogenost, Kramerova klasa, itd.
ToxTree		Iritacija/korozija kože i oka, Senzibilizacija kože, Hronična oralna toksičnost, Genotoksičnost i mutagenost, Karcinogenost, Kramerova klasa, itd.
Derek Nexus		Reproduktivna toksičnost, Hepatotoksičnost, Nefrotoksičnost, Neurotoksičnost, Imunotoksičnost, Genotoksičnost i mutagenost, Karcinogenost, itd.
CASE Ultra (MultiCASE)		Akutna oralna toksičnost, Hronična oralna toksičnost, Reproduktivna toksičnost, Toksičnost na endokrini sistem, Hepatotoksičnost, Citotoksičnost, Karcinogenost, itd.

*EC broj – broj hemijske supstance koji dodeljuje Evropska komisija

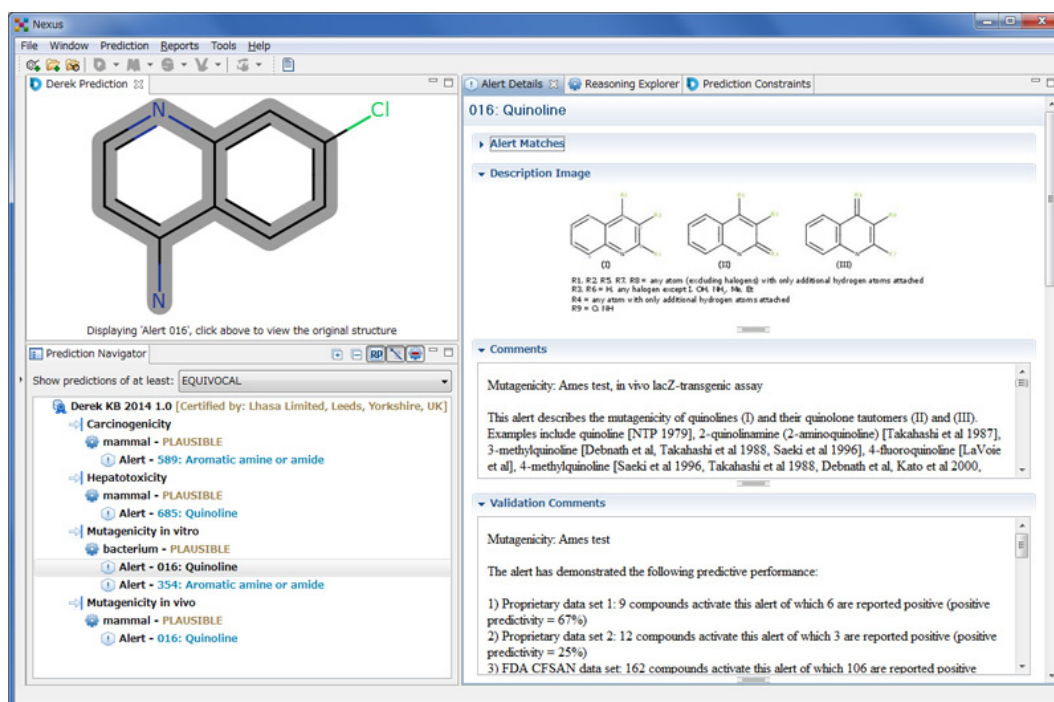
**CAS broj – jedinstveni identifikacioni broj hemijske supstance koji dodeljuje CAS (*Chemical Abstract Service*)

QSAR Toolbox: Softver OECD QSAR Toolbox (<http://www.qsartoolbox.org/>) razvijen je pod pokroviteljstvom Organizacije za ekonomsku kooperaciju i razvoj (engl. *Organization for Economic Co-operation and Development*: OECD), a njegova upotreba je podržana od strane ECHA. Namenjen je za upotrebu od strane regulatornih tela, industrije i univerziteta i predstavlja softver sa jednom od najvećih baza podataka (6,12). Nakon unosa podataka o ispitivanoj supstanci, ovaj softver formira kategorije na osnovu hemijskih karakteristika i/ili mehanizama toksičnosti (6). Kategorije hemikalija predstavljaju grupe supstanci sličnih fizičko-hemijskih i toksikoloških svojstava, za koje se očekuje da se u organizmu slično ponašaju, najčešće kao rezultat strukturne sličnosti. Podaci koji nedostaju unutar kategorija popunjavaju se upotrebom modela : preuzimanje podataka od strukturno sličnih hemikalija (*read across*), analiza trenda (*trend analysis*) i (Q)SAR.

Model *read across* se koristi za dobijanje kvalitativnih i kvantitativnih podataka, kada za ispitivanu supstancu postoji mali broj strukturnih analoga (<10). Kada za ispitivanu supstancu postoji veći broj strukturnih analoga (≥ 10), za dobijanje kvantitativnih podataka koristi se model *trend analysis*. U slučaju kada nema odgovarajućih strukturnih analoga za ispitivanu supstancu, primenjuju se (Q)SAR modeli (6). Program QSAR Toolbox najčešće se koristi za predviđanje iritacije/korozije kože i oka, senzibilizacije kože i mutagenosti (12). Ovaj softver pruža relativno brz način da se dođe do podataka, pri čemu je dostupan veliki broj uputstava za korišćenje (14). Sve više je prihvaćen od strane regulatornih tela i podržan od strane industrije, a dobijeni podaci mogu da se upotrebe kao osnova za dalja istraživanja (*in vitro*, *in vivo*). Instalacija i korišćenje QSAR Toolbox softvera su besplatni. I pored brojnih prednosti, ovaj softver pokazuje i određene nedostatke. Jedan od njih je to što je proces predviđanja pod uticajem subjektivnog pristupa korisnika programa, te se može desiti da dva korisnika izvedu različite zaključke za istu supstancu. Pouzdano predviđanje uslovljeno je velikim brojem faktora (definisanje kategorije, broj analoga unutar kategorije i dr.), i dobija se samo ukoliko postoje kvalitetni podaci za veći broj analoga.

Derek Nexus: Derek Nexus (engl. *Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge*) je komercijalan softver razvijen od strane *Schering Agrochemicals i Lhasa Ltd.* kompanije. Ovaj softver koristi poznate podatke o odnosu između strukture i aktivnosti molekula kako bi napravio kvalitativna predviđanja o toksičnosti ispitivane supstance. Veoma je jednostavan za upotrebu i odmah po unosu hemijske strukture ispitivane supstance pruža informacije o njenom nazivu, hemijskoj formuli, nomenklaturi, karakteristikama i vrsti toksičnosti, pri čemu omogućava i pregled literature u kojoj se može proveriti tačnost njegovog predviđanja. Takođe, pruža informacije o tome koje vrste hemijskih modifikacija se mogu izvršiti na ispitivanoj supstanci da bi se umanjio toksični efekat (npr. građenje soli ili estara) (7). Ovaj program najčešće se koristi za predviđanje toksičnosti nakon ponovljenog doziranja

(nefrotoksičnost, hepatotoksičnost), mutagenosti, reproduktivne toksičnosti, iritacije/korozije kože i oka, kao i senzibilizacije kože (7,12). Program je jednostavan za korišćenje, a uz rezultate njegovog predviđanja dobija se i slikovito i detaljno objašnjenje (Slika 2). Preporučuje se za upotrebu različitim korisnicima, od proizvođača hemikalija, pa sve do regulatornih tela. Što se nedostataka tiče, u programu ne postoje linkovi ka javno dostupnim bazama toksikoloških podataka, koji bi omogućili proveru pouzdanosti dobijenih rezultata (7).



Slika 2. Primer predviđanja dobijenog pomoću Derek Nexus softvera
Figure 2. Example of prediction obtained by using Derek Nexus software

ToxTree: Softver ToxTree je razvijen od strane *Ideaconsult Ltd.* (Sofija, Bugarska) pod pokroviteljstvom Evropske komisije *Joint Research Centre*. U pitanju je besplatan *Java* softver koji se koristi za kategorizaciju hemikalija, predviđanje toksičnih efekata i mehanizama toksičnosti (2,15,16). Softver ToxTree zasnovan je na Kramerovom stablu odlučivanja, šematskog prikaza pomoću koga se izvodi zaključak u smislu klasifikovanja supstanci u jednu od tri klase (I – niska toksičnost, II – srednja toksičnost and III – visoka toksičnost) (15). Prva verzija Kramerovog stabla odlučivanja sastojala se od 33 pitanja na koja se može odgovoriti sa „da“ ili „ne“. Odgovorom na svako pitanje prelazi se na sledeće sve dok se ne uspostavi finalna Kramerova

klasifikacija za ispitivanu hemikaliju (17). Svaka Kramerova klasa povezana je sa specifičnim nivoom izloženosti ljudi ispod kog se smatra da je rizik od date hemikalije zanemarljiv za ljudsko zdravlje (17,18). Supstance iz klase I jednostavne su strukture, efikasno se metabolišu i imaju nizak toksični potencijal. Za supstance klase II ne postoje dokazi o toksičnosti na osnovu hemijske strukture, dok supstance klase III sadrže strukturne elemente koji ukazuju na značajnu toksičnost (15). Softver ToxTree najčešće se koristi za predviđanje iritacije/korozije kože i oka, senzibilizacije kože i mutagenosti (12). ToxTree predstavlja jednostavnu aplikaciju sa ograničenim mogućnostima i modeli na kojima se zasniva su često inkorporiran u većim, komercijalno dostupnim softverima.

CASE Ultra (MultiCASE): Komercijalni program CASE (engl. *Computer Automated Structure Evaluation*) razvijen je od strane firme *MultiCASE Inc.* Specifičnost ovog programa ogleda se u tome da se predviđanje vrši klasifikacijom ispitivane supstance pomoću CASE jedinica, u rasponu od 10 do 99. Supstance sa vrednošću od 10 do 19 su biološki inaktivne, supstance sa vrednošću od 20 do 29 su na granici između aktivnih i inaktivnih, dok su supstance kojima je dodeljena vrednost od 30 do 99 biološki aktivne (19). Nakon sagledavanja ispitivane supstance u celosti, ovaj softver je podeli na fragmente. Fragmenti nazvani „biofore” pokazuju aktivnost, za razliku od „biofoba”, koje su inaktivne. Svakom fragmentu dodeljuje se odgovarajuća CASE jedinica, nakon čega se statističkom obradom predviđa toksičnost ispitivane supstance (7). Ovaj program je našao primenu za predviđanje akutne toksičnosti, toksičnosti nakon ponovljenog doziranja, mutagenosti, reproduktivne toksičnosti, iritacije/korozije kože i oka, kao i senzibilizacije kože (12). Koristeći veliki broj deskriptora pri predviđanju, CASE softver je u mogućnosti da odredi predviđanje za ispitivanu supstancu o čijem biološkom i toksikološkom dejstvu korisnik nema predznanja. Međutim, da bi rezultati predviđanja bili pouzdani, neophodni su kvalitetni podaci generisani od strane programa. Dobijeni rezultati često su teški za interpretaciju, pogotovo u slučaju supstanci velike molekulske mase, kod kojih program uočava sitne fragmente koji nisu od velikog značaja (7).

Zaključak

Primena *in silico* metoda u toksikologiji je u stalnom porastu. *In silico* metode doprinose smanjenju upotrebe eksperimentalnih životinja u proceni toksičnosti, ukupnih troškova toksikoloških ispitivanja i omogućavaju dobijanje rezultata u relativno kraćem vremenskom periodu. Mnogi *in silico* softveri za predviđanje toksičnosti, kako komercijalni, tako i besplatni, ažuriraju se u skladu sa potrebama potrošača, veoma su kompleksni i sadrže čitave baze toksikoloških podataka.

Ipak, trebalo bi imati u vidu da ne postoji univerzalan *in silico* softver za predviđanje toksičnosti, već je svaki od njih razvijen za specifičnu namenu. Zato je,

prilikom odabira softvera, veoma važno poznavati njegove prednosti i ograničenja, domen primenljivosti i pravilnu interpretaciju dobijenih rezultata.

Podaci dobijeni *in silico* metodama za predviđanje toksičnosti trenutno se u toksikološkim ispitivanjima najčešće koriste kao potpora drugim relevantnim naučnim dokazima. Ove metode su veoma korisne za rangiranje nedovoljno ispitanih supstanci prema prioritetu za dodatna testiranja, dok je tendencija da u budućnosti zamene deo *in vitro* i *n vivo* testova toksičnosti. Očekuje se da će se sve veći značaj pridavati njihovoj upotrebi u toksikološkoj evaluaciji nečistoća u lekovima, industrijskih hemikalija, pesticida, materijala koji dolaze u kontakt sa hranom, kao i aditiva.

Literatura

1. Nicolotti O, Benfenati E, Carotti A, Gadaleta D, Gissi A, Mangiatordi G et al. REACH and *in silico* methods: an attractive opportunity for medicinal chemists. *Drug Discov Today*. 2014 Nov;19(11):1757-68.
2. Lapenna S, Gatnik MF, Worth AP. Review of QSA R Models and Software Tools for Predicting Acute and Chronic Systemic Toxicity. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010: 6-13 p.
3. Parthasarathi R, Dhawan A. *In Silico* Approaches for Predictive Toxicology. *In Vitro Toxicology*. 2018: 13:91 p.
4. Myatt G, Ahlberg E, Akahori Y, Allen D, Amberg A, Anger L, et al. *In silico* toxicology protocols. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2018;96:1-7 p.
5. Van Leeuwen K, Schultz T, Henry T, Diderich B, Veith G. Using chemical categories to fill data gaps in hazard assessment. *SAR QSAR Environ Res* . 2009 Apr;20(3-4):207-20.
6. Dimitrov S, Diderich R, Sobanski T, Pavlov T, Chankov G, Chapkanov A et al. QSAR Toolbox–Workflow and major functionalities. *SAR QSAR Environ Res*. 2016 Mar;27(3):203-19.
7. Greene N. Computer systems for prediction of toxicity: an update. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001 Mar;(54) 417-431.
8. ECHA, Guidance on the Application of the CLP Criteria Guidance to Regulation, 2015.
9. Müller L, Mauthe R, Riley C, Andino M, De Antonis D, Beels C et al. A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2006 Apr ;44(3):198-211.
10. Hostyn S, Persich P, Jhajra S, Vanhoutte K. Protocols for Characterization of Degradation Products with Special Emphasis on Mutagenic Degradation Impurities. In: *Methods for Stability Testing of Pharmaceuticals* . New York: Humana Press; 2018. 123-141 p.

11. Guideline IH. Assessment and control of dna reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk M7. In International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH): Geneva 2014 Jun 5.
12. ECHA 2016: How to Use and Report (Q)SARs. [Internet], [cited 2018 Dec 25] Available from: https://echa.europa.eu/documents/10162/13655/pg_report_qsars_en.pdf.
13. Klimisch H, Andreae M, Tillmann U. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1997 Feb;25(1):1-5.
14. The OECD QSARToolbox Manual/Tutorial [Internet], [cited 2019 Feb 26] Available from: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm>
15. Bhatia S, Schultz T, Roberts D, Shen J, Kromidas L, Api A. Comparison of cramer classification between toxtree, the OECD QSAR toolbox and expert judgment. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015 Feb;71(1):52-62.
16. Sutter A, Amberg A, Boyer S, Brigo A, Contrera J, Custer L et al. Use of in silico systems and expert knowledge for structure-based assessment of potentially mutagenic impurities. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013 Oct;67(1):39-52.
17. Cramer GM, Ford RA, Hall RL. Estimation of toxic hazard—a decision tree approach. *Food Cosmet Toxicol*. 1976 Jan;16(3):255-76.
18. Patlewicz G, Jeliaskova N, Safford R, Worth AP, Aleksiev B. An evaluation of the implementation of the Cramer classification scheme in the Toxtree software. *SAR QSAR Environ Res*. 2008 Jul;19(5-6):495-524.
19. Chakravarti S, Saiakhov R, Klopman G. Optimizing predictive performance of CASE Ultra expert system models using the applicability domains of individual toxicity alerts. *J Chem Inf Model*. 2012 Sep;52(10):2609-18.

***In silico* methodology in toxicology – software for toxicity predictions**

**Dragana Javorac*, Katarina Baralić, Zorica Bulat,
Danijela Đukić-Ćosić, Biljana Antonijević**

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Toxicology „Akademik Danilo Soldatović”, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

*Corresponding author: e-mail: dragana.javorac@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

For over a century, one of the main toxicologists' goals was finding the relationship between the chemical structure and toxicity. The development of computer technologies has led to the production of software models that could be applied for this purpose. However, use of *in silico* methodology in toxicology is very complex. Having in mind that toxic effect occurs through multiple mechanisms on different tissues and organs, creating software that can make reliable toxicity predictions is very complicated. *In silico* methods found the application in toxicity assessment of substances for which data obtained from traditional toxicity tests is lacking (metabolites, drug impurities, etc.). Also, *in silico* methods can be used in the process of chemical synthesis, with the aim of designing safer chemicals. Currently, *in silico* methods for toxicity predictions are most commonly used along with standard toxicological tests, with a tendency to replace *in vitro* and *in vivo* toxicity tests in the future. This paper will present the strengths and limitations of commonly used software in *in silico* toxicology (OECD QSAR Toolbox, Derek Nexus, ToxTree i MultiCASE).

Key words: toxicity, *in silico* methods, software
