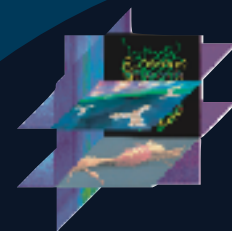


ImmunoSearch

Using the SENS-IS assay
to evaluate fragrance
ingredients' NESIL



*Immuno
Search*

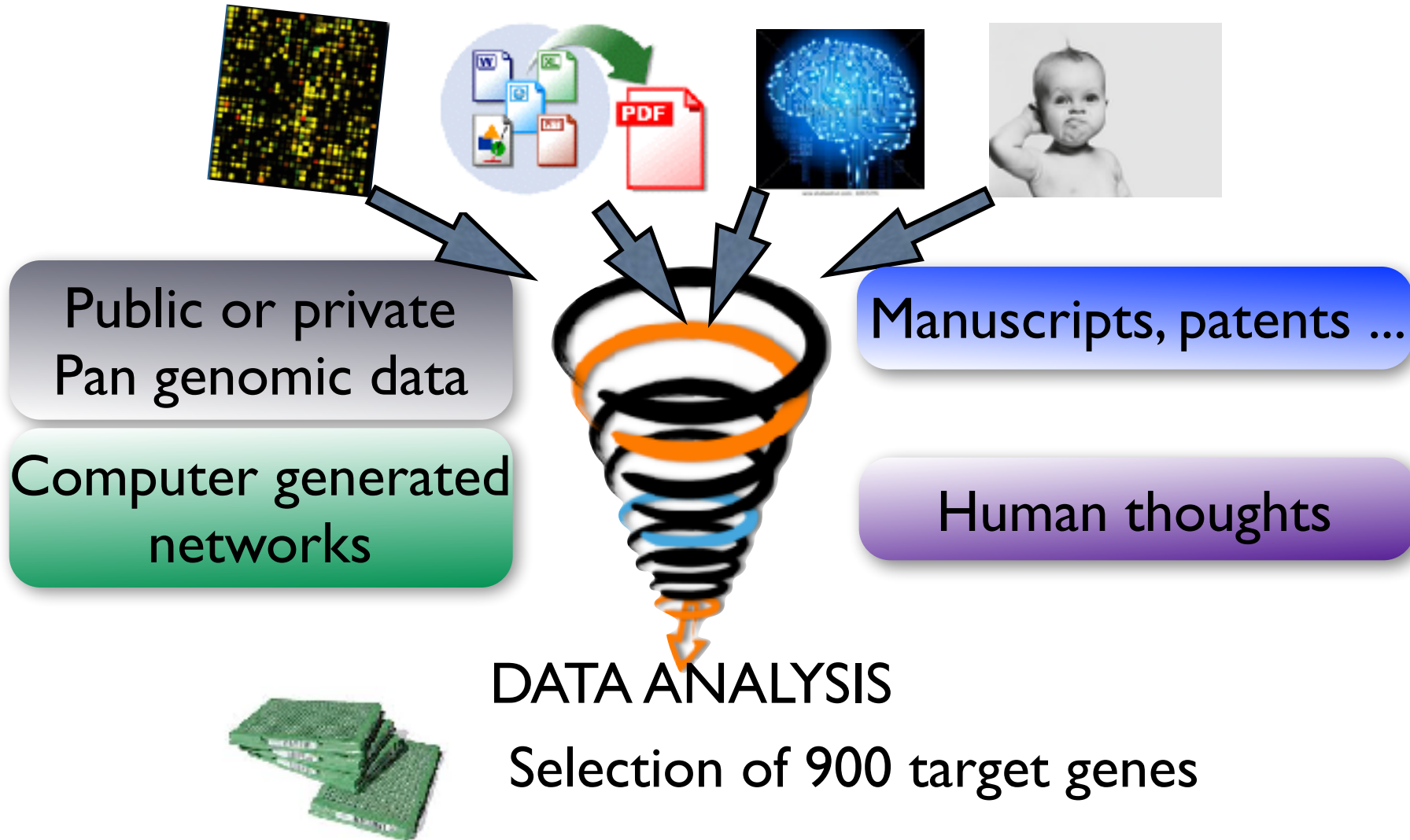
The ideal replacement test



- Discriminates irritant from sensitizers
- Takes into account chemical biodisponibility
- Can test any chemical, complex natural product and even mixtures applied onto skin
- Uses skin as the test system
- Defining a «genomic signature» of sensitization vs irritation

DEVELOPMENT OF SENS-IS

STEP I : DATA MINING USING PROPRIETARY TOOLS



DEVELOPMENT OF SENS-IS

STEP 2 : ANALYSIS/REFINEMENT USING THE LLNA

Selection of
8 sensitizers
(weak and moderate)
and 4 irritants
(including false
positives)



Selection of
300 target genes



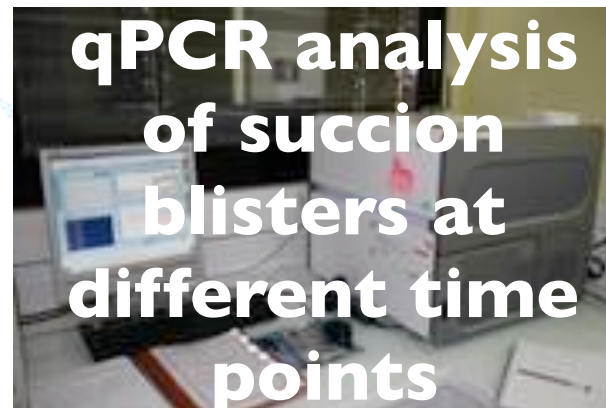
DEVELOPMENT OF SENS-IS

STEP 3 : REFINEMENT USING HUMAN BIOPSIS

Selection of
20 patients
sensitized to
Nickel or
fragrance mix



Selection of
200 target genes



DEVELOPMENT OF SENS-IS



Step 4 : EPISKIN analysis

- Selection of 40 chemicals
- Analysis of 200 selected biomarkers
- Refinement of protocol
- Prediction model



SENS-IS ASSAY METHOD

1-chemical application on Episkin



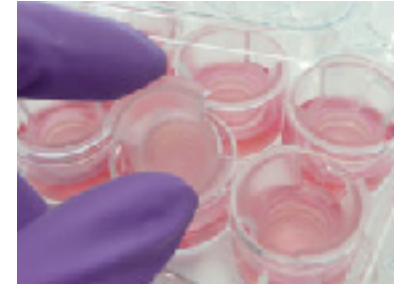
Human 3D reconstructed epidermis (Episkin®) are exposed for 15 min to 30µl of 50, 10, 1, 0, 1 % test chemicals in PBS, olive oil or DMSO.

2- Washing



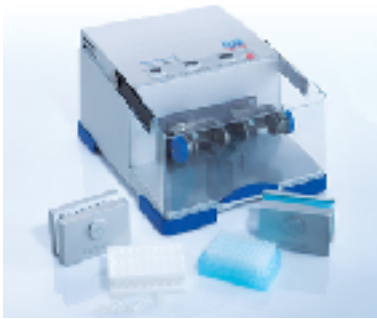
After 15min exposure, the Episkin® are rinsed. This step is very important to avoid non specific irritation.

3- Post-incubation and sampling



After 6 hours of post-incubation, the samples are harvested and frozen in liquid nitrogen before tissue lysing and RNA extraction.

4-Tissue lysing and cDNA preparation



The tissues are mechanically disrupted using a tissue lyser (Qiagen). RNA extraction and cDNA preparation is done with classical methods.

5-RT-PCR quantification



Quantification by RT-PCR of 62 biomarkers classified into 3 groups : irritation, ARE and SENS-IS genes

6-Results analysis

Assay validation after analysis of :
negative control (Propylene Glycol)
irritant control (5% SLS)
two sensitizer controls (50% HCA, 1% TNBS)

Irritation : positive response if at least 7/24 genes are significantly induced

Sensitization : a molecule is classified as positive if at least:
- 7/17 genes in ARE genes group and/or
- 7/21 genes in SENS-IS genes group are significantly induced

Potency assessment :
-positive at 0,1% : extreme
-positive at 1% : strong
-positive at 10% : moderate
-positive at 50% : weak

Results analysis



- **Assay validation after analysis of :**
 - negative control (DMSO, PBS, Olive Oil)
 - irritant control (5% SLS)
 - two sensitizer controls (50% HCA, 1% TNBS)
- **Irritation :**
 - positive response if at least 15/24 genes are significantly induced
- **Sensitization : a molecule is classified as positive if at least:**
 - 7/17 genes in ARE genes group and/or
 - 7/21 genes in SENS-IS genes group are significantly induced
- **Potency assessment :**
 - -positive at 0,1% : extreme
 - -positive at 1% : strong
 - -positive at 10% : moderate
 - -positive at 50% : weak

Dose comparison to LLNA

LLNA : 25 μ l onto a surface of 1 cm²

SENS-IS : 30 μ l onto a surface of 1,02 cm²

	Extreme	Strong	Moderate	Weak
LLNA	< 25 μ g/cm ²	25-250 μ g/cm ²	250-2500 μ g/cm ²	2500-25000 μ g/cm ²
SENS-IS	< 30 μ g/cm ²	30-300 μ g/cm ²	300-3000 μ g/cm ²	3000-30000 μ g/cm ²

Correlation EC3/HRIPT NOAEL

From Basketter et al. 2005

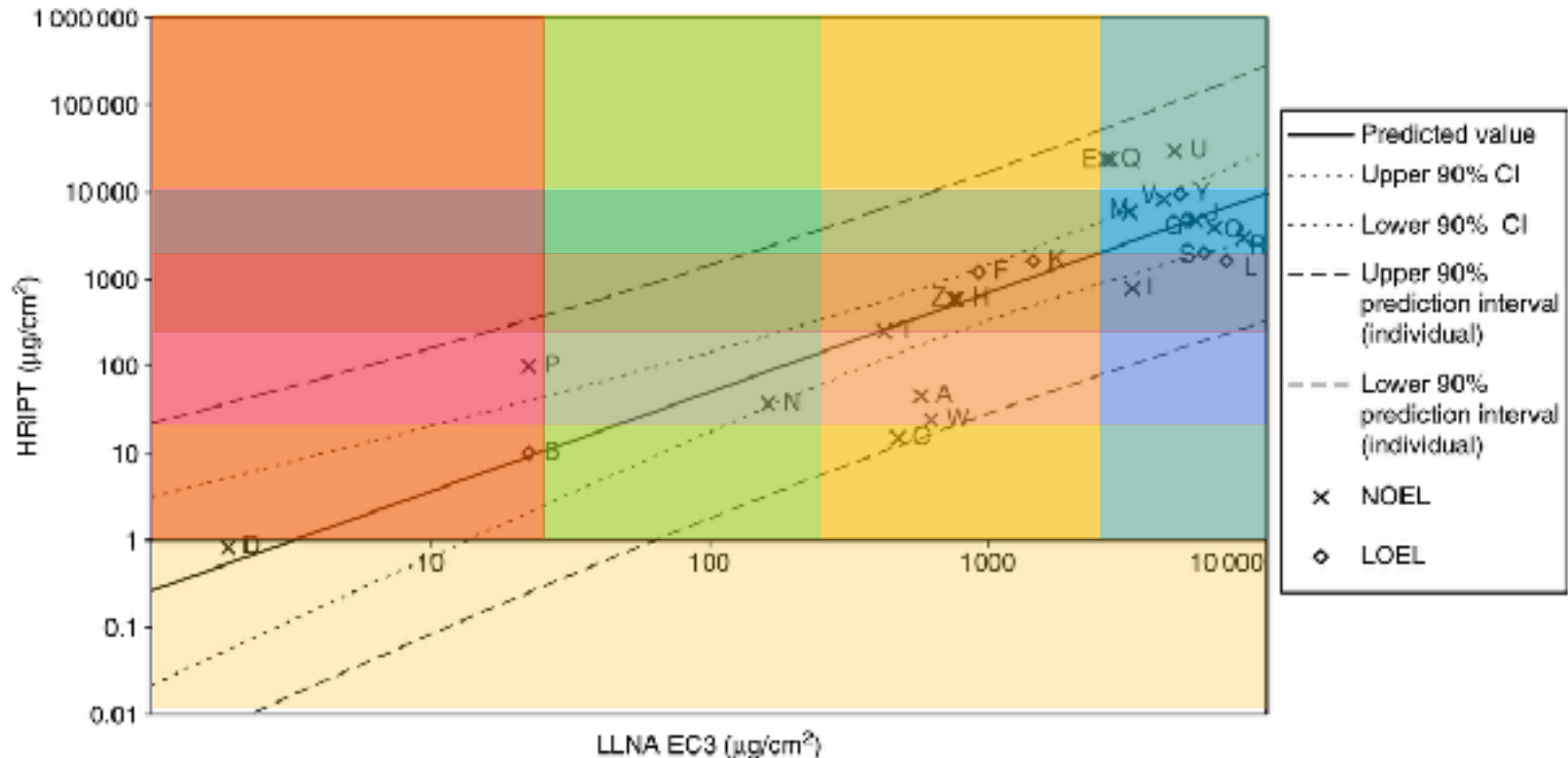


Fig. 1. Linear regression analysis of log human repeated insult patch test (HRIPT) no observed effect levels (NOELs) versus log local lymph node assay (LLNA) EC3. Letters A-Z correspond to identifiers in Table 1. CI, confidence interval.

Chemical analyzed

From API et al. 2014 - Group 1

name	cas	LLNA weighted mean EC3 (µg/cm2)	NOEL HRIPT (Induction) (µg/cm2)	NOEL HMT (induction) (µg/cm2)	LOEL (induction) (µg/cm2)	WoE NESIL (µg/cm2)
Methyl2-octynoate(methylheptinecar bonate)	111-12-6	<125[1]d	118	NA	194	110
Isoeugenol	97-54-1	498[18]	250	NA	775	250
Cinnamal	104-55-2	262[22]	591	NA	775	590
JasmineAbsolute(Grandifloru m)	8022-96-6	1475[1]e	1475	NA	2069	1470
Farnesol	4602-84-0	1200[2]	2755	NA	6897f	2700
Eugenol	97-53-0	2703[6]	5906e	5517e	NA	5900
JasmineAbsolute(Sambac)	91770-14-8	9100[1]d	8858e	NA	NA	8850
Geraniol	106-24-1	4080[6]	11811e	4138e	NA	11800

Chemical analyzed

From API et al. 2014 - Group 2

name	cas	LLNA weighted mean EC3 (µg/cm2)	NOEL HRIPT (Induction) (µg/cm2)	NOEL HMT (induction) (µg/cm2)	LOEL (induction) (µg/cm2)	WoE NESIL (µg/cm2)
trans-2-Hexenal	6728-26-3	1012[2]	24	NA	236	24
Methyl2-nonynoate(Methyloctinecarbate)	111-80-8	625[1]d	24	NA	118	24
6-Methyl-3,5-heptadien-2-one	1604-28-0	41250[1]d	118	NA	1299	110
2-Methoxy-4-methylphenol	93-51-6	1450[1]	118e	NA	NA	118
Benzaldehyde	100-52-7	46250[1]d	590	NA	2760f	590
Treemoss Absolute	90028-67-4	45000[1]d	700	6896	1417	700

Chemical analyzed

From API et al. 2014 - Group 3

name	cas	LLNA weighted mean EC3 (µg/cm2)	NOEL HRIPT (Induction) (µg/cm2)	NOEL HMT (induction) (µg/cm2)	LOEL (induction) (µg/cm2)	WoE NESIL (µg/cm2)
Isocyclocitral	1335-66-6	1825[1]d	7087e	2759e	NA	7000
Benzylsalicylate	118-58-1	725[1]d	17717e	20690e	NA	17700
a-Amylcinnamal	122-40-7	2420[4]	23622e	NA	NA	23600
Hexylsalicylate	6259-76-3	45[1]d	35433e	2069e	NA	35400
OTNE	54464-57-2	6825[1]	47244e	NA	NA	47200
a-iso-Methylionone	127-51-5	5450[1]d	70866e	NA	NA	70000

Chemical analyzed - SENS-IS

From API et al. 2014 - Group 1

name	cas	LLNA weighted mean EC3 (µg/cm ²)	NOEL HRIPT (Induction) (µg/cm ²)	NOEL HMT (induction) (µg/cm ²)	LOEL (induction) (µg/cm ²)	WoE NESIL (µg/cm ²)	SENS-IS (µg/cm ²)	SENS-IS category
Methyl2-octynoate(methylheptin carbonate)	111-12-6	<125[1]d	118	NA	194	110	30-300	strong
Isoeugenol	97-54-1	498[18]	250	NA	775	250	300-3000	moderate
Cinnamal	104-55-2	262[22]	591	NA	775	590	300-3000	moderate
JasmineAbsolute(Grandiflorum)	8022-96-6	1475[1]e	1475	NA	2069	1470	300-3000	moderate
Farnesol	4602-84-0	1200[2]	2755	NA	6897f	2700	300-3000	moderate
Eugenol	97-53-0	2703[6]	5906e	5517e	NA	5900	300-3000	moderate
JasmineAbsolute(Sambac)	91770-14-8	9100[1]d	8858e	NA	NA	8850	300-3000	moderate
Geraniol	106-24-1	4080[6]	11811e	4138e	NA	11800	300-3000	moderate

Chemical analyzed - SENS-IS

From API et al. 2014 - Group 2

name	cas	LLNA weighted mean EC3 (µg/cm2)	NOEL HRIPT (Induction) (µg/cm2)	NOEL HMT (induction) (µg/cm2)	LOEL (induction) (µg/cm2)	WoE NESIL (µg/cm2)	SENS-IS (µg/cm2)	SENS-IS category
trans-2-Hexenal	6728-26-3	1012[2]	24	NA	236	24	30-300	strong
Methyl2-nonynoate(Methylocti necarbonate)	111-80-8	625[1]d	24	NA	118	24	30-300	strong
6-Methyl-3,5-heptadien-2-one	1604-28-0	41250[1]d	118	NA	1299	110	30-300	strong
2-Methoxy-4-methylphenol	93-51-6	1450[1]	118e	NA	NA	118	300-3000	moderate
Benzaldehyde	100-52-7	46250[1]d	590	NA	2760f	590	300-3000	moderate
Treemoss Absolute	90028-67-4	45000[1]d	700	6896	1417	700	3000-30000	weak

Chemical analyzed - SENS-IS

From API et al. 2014 - Group 3

name	cas	LLNA weighted mean EC3 (µg/cm ²)	NOEL HRIPT (Induction) (µg/cm ²)	NOEL HMT (induction) (µg/cm ²)	LOEL (induction) (µg/cm ²)	WoE NESIL (µg/cm ²)	SENS-IS (µg/cm ²)	SENS-IS category
Isocyclocitral	1335-66-6	1825[1]d	7087e	2759e	NA	7000	3000-30000	weak
Benzylsalicylate	118-58-1	725[1]d	17717e	20690e	NA	17700	3000-30000	weak
a-Amylcinnamal	122-40-7	2420[4]	23622e	NA	NA	23600	3000-30000	weak
Hexylsalicylate	6259-76-3	45[1]d	35433e	2069e	NA	35400		non
OTNE	54464-57-2	6825[1]	47244e	NA	NA	47200	3000-30000	weak
a-iso-Methylionone	127-51-5	5450[1]d	70866e	NA	NA	70000	3000-30000	weak

A more precise NESIL



- Categorization gives only 1 order of magnitude
- 2 different ways to reach a closer estimation of NESIL with SENS-IS
 - 1- In between concentrations analysis
 - 2- Read across with « historical data »

In between concentration analysis

From API et al. 2014 - Group 1

name	cas	LLNA weighted mean EC3 (µg/cm ²)	NOEL HRIPT (Induction) (µg/cm ²)	NOEL HMT (induction) (µg/cm ²)	LOEL (induction) (µg/cm ²)	WoE NESIL (µg/cm ²)	SENS-IS (µg/cm ²)	SENS-IS category
Methyl2-octynoate(methylheptin carbonate)	111-12-6	<125[1]d	118	NA	194	110	30-300	strong
Isoeugenol	97-54-1	498[18]	250	NA	775	250	300-3000	moderate
Cinnamal	104-55-2	262[22]	591	NA	775	590	300-3000	moderate
JasmineAbsolute(Grandiflorum)	8022-96-6	1475[1]e	1475	NA	2069	1470	300-3000	moderate
Farnesol	4602-84-0	1200[2]	2755	NA	6897f	2700	300-3000	moderate
Eugenol	97-53-0	2703[6]	5906e	5517e	NA	5900	300-3000	moderate
JasmineAbsolute(Sambac)	91770-14-8	9100[1]d	8858e	NA	NA	8850	300-3000	moderate
Geraniol	106-24-1	4080[6]	11811e	4138e	NA	11800	300-3000	moderate

Isoeugenol

IE 10%	1,8	1,1	2,1	1,0	1,2	1,1	1,5	0,5	0,0	13,1	1,5	1,7	1,3	0,8	2,4	1,9	0,9	
NBRE GENES	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0	9
IE 10%	4,1	0,8	2,1	1,2	0,7	1,5	2,0	0,0	2,7	13,5	1,0	1,1	0,1	0,6	11,0	3,4	1,2	
NBRE GENES	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	8
IE 7,5%	2,5	1,0	1,2	1,2	2,1	1,9	1,2	1,7	3,8	1,8	0,9	2,9	5,4	1,2	2,7	1,9	1,4	
NBRE GENES	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	12
IE 7,5%	1,4	1,1	1,7	1,2	1,3	1,8	1,0	1,6	2,2	1,5	1,1	2,1	3,4	1,3	1,3	1,5	1,2	
NBRE GENES	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	10
IE 5%	1,6	1,7	1,1	1,1	1,6	1,3	0,9	2,1	2,5	1,2	1,0	2,3	3,3	1,1	1,6	1,3	1,4	
NBRE GENES	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	11
IE 5%	1,3	1,1	1,3	1,2	1,3	1,1	1,2	1,8	2,8	1,2	1,0	2,3	4,3	1,2	1,8	1,1	1,7	
NBRE GENES	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	9
IE 2,5%	1,8	1,3	0,9	0,8	1,9	1,1	1,3	0,8	1,2	1,6	0,9	1,3	1,5	0,8	2,0	1,9	0,7	
NBRE GENES	1	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0	9
IE 2,5%	1,7	1,1	0,9	0,8	1,3	1,0	1,1	0,6	1,2	1,4	0,8	1,3	1,3	0,8	1,3	1,7	0,6	
NBRE GENES	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0	7
IE 1%	1,5	1,2	1,4	1,2	1,1	1,1	0,9	0,5	2,8	1,0	0,8	1,6	3,6	1,1	1,1	1,0	1,3	
NBRE GENES	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	6
IE 1%	1,3	1,3	1,4	1,1	1,1	1,1	1,3	1,1	0,6	1,0	0,9	1,3	3,5	1,3	1,0	1,0	1,2	
NBRE GENES	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	5

Positive at 2,5 % -between 300 and 750 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

Cinnamal

CinnA 10%	2,4	1,7	1,4	1,2	1,6	1,6	1,6	0,8	4,3	3,9	2,2	2,2	2,2	1,0	5,6	5,6	0,7	
NBRE GENES	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	13
CinnA 10%	2,4	2,1	1,7	1,9	2,0	2,4	1,2	1,1	1,7	3,1	1,6	1,8	6,0	1,2	4,7	6,2	1,1	
NBRE GENES	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	13
CinnA 7,5%	6,5	3,3	10,3	2,3	1,5	5,3	1,1	0,1	0,3	15,7	7,7	1,2	0,6	1,3	24,1	28,0	3,2	
NBRE GENES	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	12
CinnA 7,5%	6,6	3,5	6,0	2,2	1,6	6,1	1,1	0,4	0,2	7,0	2,7	1,2	0,8	1,7	11,0	15,7	1,4	
NBRE GENES	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	12
CinnA 5%	6,9	1,5	3,4	2,0	0,9	2,5	1,7	0,5	2,4	10,3	1,8	1,0	4,7	1,1	11,7	3,8	2,3	
NBRE GENES	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	13
CinnA 5%	5,5	2,3	2,4	1,3	1,1	3,1	1,4	0,3	0,6	8,4	2,2	1,0	2,3	1,5	12,4	3,7	2,1	
NBRE GENES	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	13
CinnA 2,5%	1,9	1,2	2,9	1,1	1,0	1,3	0,9	0,3	0,8	4,2	2,0	0,5	1,5	1,2	6,6	5,4	1,8	
NBRE GENES	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1	9
CinnA 2,5%	2,2	1,4	3,3	1,2	1,1	1,2	1,2	0,3	1,1	9,1	4,5	0,6	2,1	1,0	9,3	6,6	2,1	
NBRE GENES	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1	10
CinnA 1%	1,4	1,2	1,2	1,1	1,4	1,2	1,1	1,8	2,2	1,0	0,9	1,0	4,0	1,2	1,4	1,0	1,1	
NBRE GENES	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	6
CinnA 1%	1,3	1,0	0,8	0,8	1,1	0,9	1,3	0,8	1,2	1,5	1,2	1,3	1,4	0,8	1,1	1,5	0,7	
NBRE GENES	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	6

Positive at 2,5 % -between 300 and 750 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

Eugenol

Eug 10%	4,1	0,5	4,9	3,2	1,1	0,7	0,3	1,1	6,1	1,5	2,6	1,1	20,1	1,9	1,5	1,0	1,2	
NBRE GENES	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	9
Eug 10%	5,5	0,4	5,3	1,3	0,6	0,8	1,2	0,0	13,6	6,4	3,5	0,4	0,1	0,9	4,2	1,8	1,8	
NBRE GENES	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	9
Eug 7,5%	1,6	0,5	1,3	0,8	0,5	0,6	1,4	1,4	3,5	3,8	1,0	0,8	0,1	0,6	5,8	0,9	1,3	
NBRE GENES	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	8
Eug 7,5%	1,4	0,8	1,8	1,4	0,2	0,7	0,7	17,1	14,9	1,9	1,3	0,5	0,5	0,9	1,6	0,6	0,9	
NBRE GENES	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	8
Eug 5%	1,9	1,0	1,5	1,0	1,0	1,0	1,5	1,2	0,8	1,8	1,6	1,0	0,6	1,1	1,4	0,7	1,2	
NBRE GENES	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	6
Eug 5%	1,4	0,9	1,0	0,8	0,7	1,0	1,8	0,7	1,1	2,1	1,9	0,8	0,7	0,8	1,4	1,0	0,8	
NBRE GENES	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	5
Eug 2,5%	1,7	1,0	1,1	1,1	0,9	1,1	1,4	0,7	0,8	1,4	1,2	1,0	7,5	1,1	1,1	1,1	1,0	
NBRE GENES	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	4
Eug 2,5%	0,8	0,9	1,0	0,7	0,8	1,3	0,6	0,3	8,5	0,5	0,7	0,4	12,1	1,5	1,8	0,6	1,1	
NBRE GENES	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	5
Eug 1%	1,4	1,2	1,2	1,1	1,4	1,2	1,1	1,8	2,2	1,0	0,9	1,0	4,0	1,2	1,4	1,0	1,1	
NBRE GENES	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	6
Eug 1%	1,3	1,0	0,8	0,8	1,1	0,9	1,3	0,8	1,2	1,5	1,2	1,3	1,4	0,8	1,1	1,5	0,7	
NBRE GENES	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	6

Positive at 7,5 % -between 1500 and 2250 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

Geraniol

Ger 10%	2,1	1,1	2,5	1,6	0,7	1,7	3,6	0,0	0,4	4,7	0,6	0,3	0,2	1,0	2,9	2,7	0,9	
NBRE GENES	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	8
Ger 10%	2,0	0,8	2,0	1,3	0,7	1,8	3,8	0,0	0,4	3,5	0,5	0,4	1,0	1,1	5,3	2,5	0,9	
NBRE GENES	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	8
Ger 7,5%	1,3	1,5	1,1	1,0	1,2	1,8	0,3	0,3	1,9	1,6	0,7	0,4	1,2	1,3	1,2	1,0	1,1	
NBRE GENES	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	5
Ger 7,5%	1,3	1,2	1,1	1,2	1,0	1,4	1,2	0,3	0,5	0,9	1,2	0,5	0,3	1,2	0,7	0,9	0,9	
NBRE GENES	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Ger 5%	1,4	1,0	1,9	0,9	0,9	0,9	1,7	0,2	1,0	1,5	1,4	0,4	0,7	1,0	0,7	1,4	0,9	
NBRE GENES	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	6
Ger 5%	1,1	1,7	2,1	0,7	0,7	1,2	1,1	0,7	0,2	0,9	0,9	0,4	1,3	1,0	0,6	0,9	0,8	
NBRE GENES	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3
Ger 2,5%	1,3	1,0	1,3	1,0	0,9	1,1	1,1	0,6	2,7	1,1	0,9	0,4	1,2	1,0	0,7	1,1	0,8	
NBRE GENES	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Ger 2,5%	1,4	1,0	1,9	0,9	0,9	0,9	1,7	0,2	1,0	1,5	1,4	0,4	0,7	1,0	0,7	1,4	0,9	
NBRE GENES	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	6
Ger 1%	1,1	1,7	2,1	0,7	0,7	1,2	1,1	0,7	0,2	0,9	0,9	0,4	1,3	1,0	0,6	0,9	0,8	
NBRE GENES	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3
Ger 1%	1,3	1,0	1,3	1,0	0,9	1,1	1,1	0,6	2,7	1,1	0,9	0,4	1,2	1,0	0,7	1,1	0,8	
NBRE GENES	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	3

Positive at 10 % -between 2250 and 3000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

In between concentration analysis

From API et al. 2014 - Group 1

name	cas	LLNA weighted mean EC3 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	NOEL HRIPT (Induction) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	NOEL HMT (induction) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	LOEL (induction) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	WoE NESIL ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	SENS-IS ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	SENS-IS category
Isoeugenol	97-54-1	498[18]	250	NA	775	250	300-750	moderate
Cinnamal	104-55-2	262[22]	591	NA	775	590	300-750	moderate
Eugenol	97-53-0	2703[6]	5906e	5517e	NA	5900	1500-2250	moderate
Geraniol	106-24-1	4080[6]	11811e	4138e	NA	11800	2250-3000	moderate

A more precise NESIL



- Categorization gives only 1 order of magnitude
- 2 different ways to reach a closer estimation of NESIL with SENS-IS
 - 1- In between concentrations analysis
 - 2- Read across with « historical data »

Read across with historic data

name	cas	LLNA weighted mean EC3 (µg/cm2)	NOEL HRIPT (Induction) (µg/cm2)	NOEL HMT (induction) (µg/cm2)	LOEL (induction) (µg/cm2)	WoE NESIL (µg/cm2)	SENS-IS (µg/cm2)	SENS-IS category
JasmineAbsolute(Grandiflorum)	8022-96-6	1475[1]e	1475	NA	2069	1470	300-3000	moderate
JasmineAbsolute(Sambac)	91770-14-8	9100[1]d	8858e	NA	NA	8850	300-3000	moderate

grandiflorum 10% (00)	0,7	1,2	0,6	0,5	1,1	0,9	1,2	4,2	4,3	1,3	1,3	2,0	3,0	1,1	1,4	1,2	0,6	
NBRE GENES	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	7
grandiflorum 10% (DMSO)	1,9	1,5	2,5	1,2	1,0	0,8	1,3	5,7	6,9	3,3	0,1	1,6	1,3	1,1	1,9	1,6	0,8	
NBRE GENES	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	11
grandiflorum10% (DMSO)	0,7	1,7	1,4	1,3	0,8	0,7	1,0	7,6	6,8	1,5	0,1	1,1	1,1	1,3	2,0	1,1	0,7	
NBRE GENES	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	8

sambac 10% (00)	0,9	1,5	0,8	0,8	1,0	0,9	1,0	4,8	4,2	1,0	0,9	1,9	2,3	1,0	1,2	1,1	0,7	
NBRE GENES	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	5
sambac 10% (DMSO)	1,5	1,4	1,9	1,1	0,9	0,7	1,1	4,5	4,0	1,9	0,1	1,5	1,3	1,1	1,5	1,0	0,6	
NBRE GENES	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	9
sambac10% (DMSO)	1,5	1,1	1,7	1,4	0,8	0,7	0,9	4,6	4,4	0,7	0,2	0,8	1,3	1,5	1,4	0,7	0,6	
NBRE GENES	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	8

Read across with historic data

2-Methoxy-4-methylphenol	118	CR10%	1,2	0,9	1,5	0,4	1,7	0,6	1,1	7,2	7,0	0,7	0,6	2,5	1,9	0,8	2,1	2,0	3,6		21,6	
			0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	9		20,8
		CR10%	1,6	0,9	1,5	0,8	1,2	1,2	1,5	7,1	7,8	2,0	1,3	0,7	1,2	1,2	2,4	1,0	1,5		20,0	
			1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	9		
Isoeugenol	250	IE 10%	1,8	1,1	2,1	1,0	1,2	1,1	1,5	0,5	0,0	13,1	1,5	1,7	1,3	0,8	2,4	1,9	0,9		33,4	
			1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0	9		38,9
		IE 10%	4,1	0,8	2,1	1,2	0,7	1,5	2,0	0,0	2,7	13,5	1,0	1,1	0,1	0,6	11,0	3,4	1,2		44,4	
			1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	8		
Cinnamal	590	Cinna 10%	2,4	1,7	1,4	1,2	1,6	1,6	1,6	0,8	4,3	3,9	2,2	2,2	2,2	1,0	5,6	5,6	0,7		34,9	
			1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	13		37,1
		Cinna 10%	2,4	2,1	1,7	1,9	2,0	2,4	1,2	1,1	1,7	3,1	1,6	1,8	6,0	1,2	4,7	6,2	1,1		39,4	
			1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	13		
Benzaldehyde	590	BZA 10%	1,8	0,9	2,2	1,5	1,5	0,9	0,8	2,4	-0,1	1,8	0,3	0,9	1,6	1,6	3,0	1,3	2,0		22,1	
			1	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	11		24,9
		BZA 10%	1,9	0,9	3,8	1,0	1,0	0,9	1,2	5,6	4,1	3,3	0,4	0,3	5,9	1,2	1,9	1,0	3,1		27,7	
			1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	1	8		
JasmineAbsolute(Grandiflorum)	1470	grandiflorum 10% (00)	0,7	1,2	0,6	0,5	1,1	0,9	1,2	4,2	4,3	1,3	1,3	2,0	3,0	1,1	1,4	1,2	0,6		18,0	
			0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	7		
		grandiflorum 10% (DMSO)	1,9	1,5	2,5	1,2	1,0	0,8	1,3	5,7	6,9	3,3	0,1	1,6	1,3	1,1	1,9	1,6	0,8		21,9	
			1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	11		19,2
		grandiflorum 10% (DMSO)	0,7	1,7	1,4	1,3	0,8	0,7	1,0	7,6	6,8	1,5	0,1	1,1	1,1	1,3	2,0	1,1	0,7		16,5	
			0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	8		

Read across with historic data

Name	WoE NESIL ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	SENS-IS rank
2-Methoxy-4-methylphenol	118	20,8
Isoeugenol	250	38,9
Cinnamal	590	37,1
Benzaldehyde	590	24,9
JasmineAbsolute(Grandiflorum)	1470	19,2
Farnesol	2700	40,2
Eugenol	5900	30,9
JasmineAbsolute(Sambac)	8850	16,5
Geraniol	11800	27,1

Read across with historic data

Name	WoE NESIL ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	SENS-IS rank
2-Methoxy-4-methylphenol	118	20,8
Isoeugenol	250	38,9
Cinnamal	590	37,1
Benzaldehyde	590	24,9
JasmineAbsolute(Grandiflorum)	1470	19,2
Farnesol	2700	40,2 (15,7:64,7)
Eugenol	5900	30,9
JasmineAbsolute(Sambac)	8850	16,5
Geraniol	11800	27,1

Read across with historic data

Between 300 and 3000

Name	WoE NESIL ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	EC3 LLNA range	SENS-IS rank	
Isoeugenol	250	125-1250	38,9	300-750
Cinnamal	590	125-775	37,1	300-750
Eugenol	5900	1350-10000	30,9	1500-2250
Geraniol	11800	2850-NEG	27,1	2250-3000
Benzaldehyde	590	NEG	24,9	
2-Methoxy-4-methylphenol	118	1450	20,8	
JasmineAbsolute(Grandiflorum)	1470	1275	19,2	
JasmineAbsolute(Sambac)	8850	9100	16,5	
Farnesol	2700	1200	15,7	

Read across with historic data

Carvone : Positive at 10% (moderate) index 20,6

Carvone : Between benzaldehyde (24,9) and jasmine (19,2)

Carvone : Between benzaldehyde (590) and jasmine (1470)

Carvone : NESIL 1470, in fact 2650

di benzyl ether : Positive at 10% (moderate) index 16,8

di benzyl ether : Between jasmine (19,2) and farnesol (15,7)

di benzyl ether : Between jasmine (1470) and farnesol (2700)

di benzyl ether : NESIL 2700, in fact 2300

Conclusion



- In between concentrations analysis
 - Gives consistent results
- Read across with « historical data »
 - Need further analysis with more « classified/ranked » products
 - Need refinement with a more selective algorithm

Uncertainty analysis



1. Importance of vehicle

1.1. All analysis were done on the «more potent » vehicle

1.2. How to define the « more potent vehicle »

1.3. Understand relationship between skin penetration/bio-transformation and SENS-IS measured potency

Uncertainty analysis



2. Uncertainties in historical data

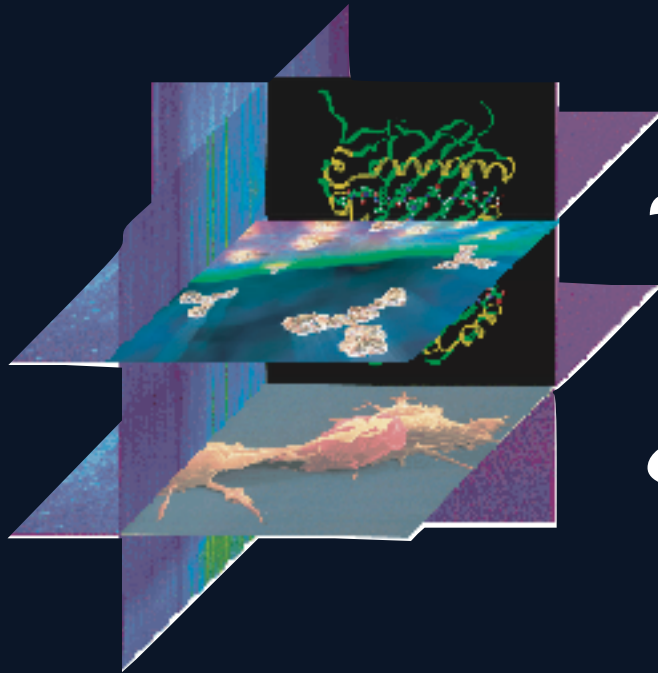
2.1. Human data

2.2. Animal data

2.3. In vitro data

3. Combine in silico/in vitro data

THANK YOU FOR YOUR ATTENTION



Immuno Search