



TOKSIKOLOGI

Suomen Toksikologiyhdistyksen virallinen
jäsenlehti 1/2017



Kuva: Risto Juvonen.

SISÄLLYSLUETTELO

Pääkirjoitus	4
Puheenjohtajan palsta.....	5
Suomen Toksikologiyhdistyksen hallitus vuonna 2017	7
Muistokirjoitus - John Doull on poissa.....	8
Tapaa Toksikologi – haastattelussa Satu Juhila	11
Tapaa Toksikologi – haastattelussa Risto Juvonen.....	14
Mitä jokaisen kemikaalien käyttäjän tulee tietää REACH-lupamenettelystä?	17
Tervaakin tarvitaan	20
Bone as a target for persistent organic pollutants	25
Metabolic activation of pyrrolizidine alkaloids, common food contaminants, leads to liver damage in humans	27
The Annual Meeting 2017	30
Drug Abuse: Pharmacological, Toxicological and Clinical Aspects.....	31
Suomen toksikologiyhdistyksen vuosikokous 2017	35
Suomen toksikologiyhdistyksen säännöt.....	37
Suomen Toksikologian Kansalliskomitean säännöt	40
Suomen toksikologiyhdistys r.y: n vuoden 2016 vuosikertomus.....	41
Suomen toksikologiyhdistys ry: n toimintasuunnitelma vuodelle 2018	46
EUROTOX2019 Helsinkiin	48
Jäsentiedotteet – jäsenmaksu 2017 ja osoitteenmuutos	49
Jäsenanomus	51

Kustantaja ja toimitus: Suomen Toksikologiyhdistys r.y.

Päätoimittaja ja toimitussihteeri: Greta Waissi (greta.waissi@linnanmaa.fi)
Jukka Hakkola (jukka.hakkola@oulu.fi)

Jäsenet: Kirsi Vähäkangas (kirsi.vahakangas@uef.fi)
Arja Rautio (arja.rautio@oulu.fi)
Kai Savolainen (kai.savolainen@ttl.fi)
Hanna Tähti (hanna.tahti@uta.fi)



PÄÄKIRJOITUS

Hyvää alkanutta kevättä ja aurinkoisia lukuhetkiä lehden parissa!

Tämän kevään numeroon olemme koonneet mielenkiintoisia ja ajankohtaisia kirjoituksia ja saaneet jälleen kaksi haastattelua toksikologian alan asiantuntijoilta. Jatkumona viime numeroon, käsittelemme tervan nykytilannetta Suomessa ja siihenkin liittyen REACH-lupamenettelyyn liittyviä näkökohtia. REACH-asetus asettaa rekisteröintivelvoitteen joka koskee kaikkia EU:ssa valmistettavia ja EU:hun tuotavia kemiallisia aineita, kun vuotuinen maahantuonti- tai valmistusmäärä on yli yhden tonnin. Periaatteena on yksi aine yksi rekisteröinti, jolloin saman aineen rekisteröijien tulee liittyä yhteisrekisteröintiin. REACH rekisteröinninmääräaika kolkuttaa jo ovelle, joten rekisteröintivelvollisuuden tunnistaminen on nyt jo hyvinkin ajankohtainen asia. Tässä numerossa saamme myös tutustua kahden väitöskirjatyön aiheisiin toksikologian alalta.

Vuosikokous on lähestymässä ja toivotan kaikki tervetulleeksi kuuntelemaan kokouksen antia huhtikuun loppupuolella. Vuosikokous järjestetään yhdessä Suomen farmakologiyhdistyksen ja Suomen kliinisen farmakologiyhdistyksen kanssa. Ohjelma ja tarkemmat ohjeet ovat liitetty tähän lehteen.

Greta Waissi

Linnunmaa Oy

The Finnish Society of Toxicology

<http://www.toksikologit.fi>



PUHEENJOHTAJAN PALSTA

Puheenjohtajan terveiset keväältä 2017

Lääkkeet, huumeet, tupakka ja alkoholi eroavat muista kemikaaleista siinä, että niille altistuminen on tietoista, kun taas suurimmalle osalle muita kemikaaleja kuten biosideille, torjunta-aineille, radioaktiivisille aineille ja ympäristöön joutuneille kemikaaleille altistumista ei tiedosteta ja altistumista minimoidaan eri keinoin. Lääkkeet kehitetään niin, että edullisten ja haitallisten vaikutusten aiheuttavien annosten välillä on riittävän suuri marginaali ts. niiden käyttö on lähtökohtaisesti turvallista. Huumeille, tupakalle ja alkoholille altistumisesta haetaan mielihyvää ja/tai potkua arkeen. Ne ovat riippuvuutta aiheuttavia ja suurin osa käyttäjistä kärsii toksisista vaikutuksista, jotka lisääntyvät annosten kasvaessa. Niillä edullisten ja haitallisten vaikutusten välinen annosmarginaali on pieni tai olematon. Näiden aineiden käytöstä aiheutuu turhaa sairastumista ja menetettyjä työpäiviä. Ne ovat merkittäviä terveyshaittojen aiheuttajia. Niillä on pitkä käyttöhistoria ja niiden käyttö on saanut laillisen tai laittoman aseman yhteiskunnassa. Tämä on tapahtunut ennen toksikologisen riskinarvionnin aikaa, niinpä niiden käyttöönotto ei ole käynyt läpi toksikologista riskinarviointia. Niiden toksikologinen käsittely on yllättävän vähäistä kansainvälisissä toksikologian keskeisissä oppikirjoissa.

Tänä vuonna vuosikokouksemme liittyvä tieteellinen seminaari "Drug abuse: Pharmacological, Toxicological and Clinical Aspects" käsittelee kahta näistä aineryhmistä eli lääkkeitä ja huumeita. Kokous järjestetään yhdessä Suomen farmakologiyhdistyksen ja Suomen klinisen farmakologiyhdistyksen kanssa. Kokousta suunniteltaessa ilmeni, ettei aihetta ole käsitelty yhdistysten kokouksissa lähiaikoina. Arvelemme kokouksen herättävän suurta mielenkiintoa. Ohjelma on suunniteltu mielenkiintoiseksi ja tieteellisesti korkeatasoiseksi. Neljä puhujaa tulee ulkomailta ja yhdeksän suomalaista alan asiantuntijaa pitää esitelmän omasta aiheestaan. Kokoustamme tukee Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. Iltilaisuus on maksuton, jossa on mielenkiintoinen

The Finnish Society of Toxicology

<http://www.toksikologit.fi>

iltaesitys "Music and illegal drugs", jonka pitää charmantti puhuja ja farmakologian veteraani-asiantuntija Ewen MacDonald. Kokoukseen kannattaa ilmoittautua ja tulla. Sen ohjelma on tarkemmin tässä lehdessä.

Helsingin EUROTOX2019 lähestyy. Siitä on mahdollista saada tietoa vuosikokouksessamme. Tämän vuoden aikana sen tieteellinen toimikunta odottaa ehdotuksia vastaan ohjelmasta. Niitä kannattaa alkaa miettiä, valmistella ja lähettää ehdotuksia. Niistä on hyvä viritellä keskustelua vuosikokouksemme aikana porukalla. Ehdotusten lähettämisessä kannattaa olla aktiivinen.

Tavataan 26. – 27.4.2017 vuosikokouksessamme Tieteiden talolla ja Säätytalolla Helsingissä. Tervetuloa tapaamaan sinne ystäviä ja kollegoja. Ilon hetkiä kevättalveen ja kevääseen.

Terveisin,

Risto

Risto Juvonen

STY:n puh. johtaja.

SUOMEN TOKSIKOLOGIYHDISTYKSEN HALLITUS VUONNA 2017

Juvonen Risto
puheenjohtaja
Itä-Suomen yliopisto



Myöhänen Kirsi
varapuheenjohtaja
ECHA



Palomäki Jaana
sihteeri
Tukes

Waissi Greta
taloudenhoitaja
Linnunmaa Oy



Laakso Juha
jäsen
Tukes



Rysä Jaana
jäsen
Itä-Suomen yliopisto

Myllänen Päivi
jäsen
Nordlab, Oulu

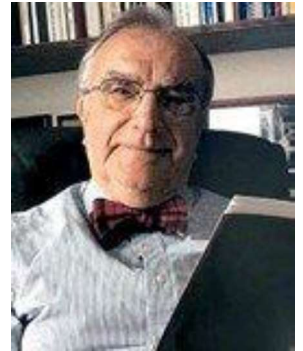


Hakkola Jukka
jäsen
Oulun yliopisto

Savolainen Kai
ex officio
Työterveyslaitos

MUISTOKIRJOITUS - JOHN DOULL ON POISSA

Suomen Toksikologiyhdistyksen kunniajäsenen John Doullin elämä päättyi 24.3.2017. Hän oli 94-vuotias.



John Doullin tuntevat käytännössä kaikki maailman toksikologit hänen oppikirjansa Casarett & Doull's Toxicologyn kautta. John oli merkillinen yhdistelmä hiljaista, vaatimatonta ja hyväntahtoista maalaispoikaa ja koko maailman turvallisuuteen vaikuttavaa auktoriteettia (Kansasin yliopiston kirjeen mukaan: "... giant in the field of toxicology ... a humble person with a calm and reasonable voice even in heated scientific debates.")

John syntyi 13.9.1922 pohjoisessa Montanan osavaltiossa Bakerin pikkukaupungissa lähellä Dakotan rajaa. Vaikka siellä on kovia talvia, ilmasto on kuivempi kuin Suomessa, eikä John ollut koskaan nähnyt kuuraa puissa. Hän ihasteli sen helmeilyä puiden oksilla aurinkoisena pakkaspäivänä Kuopiossa ja rapsutteli heliseviä kiteitä mietteissään.

John Doull suoritti filosofian tohtorin tutkinnon Chicagon yliopistossa 1950 ja suuntautuessaan toksikologiaan piti lääketieteen koulutusta välttämättömänä. Hän valmistui lääkäriksi 1953, myös Chicagon yliopistosta. Samassa yliopistossa hän jatkoi assistant professorina ja associate professorina 1956–1967, ja samaan aikaan US Air Force Radiation Laboratory & Toxicity Laboratoryn apulaisjohtajana 1954–1967. Sitten Kansasin yliopiston farmakologian professoriksi tullut ja myös Chicagossa koulutettu Ed Walaszek houkutteli hänet vuonna 1967 Kansasiin farmakologian ja toksikologian professoriksi. Sinne hän asettui pysyvästi ja hankki omakotitalon viehättävältä puistomaiselta alueelta puron läheltä. Merkittävän osan ajastaan hän vietti Washingtonissa erilaisissa

The Finnish Society of Toxicology

<http://www.toksikologit.fi>

The White House Advisory Panelin, EPA:n, FDA:n, National Toxicology Programin, National Academy of Sciences ja Society of Toxicologyn asiantuntijatehtävissä ja komiteoiden puheenjohtajana. Tämä jatkui hänen eläkevuosinaan, ja viimeinen Web of Science -hakukoneen julkaisu, jossa on hänen nimensä, on vuodelta 2016.

Johnin tutkimus koski organofosfaattien toksisuutta sekä säteilyn haittavaikutuksia ja keinoja vähentää niitä. Ajan kuluessa hän siirtyi enemmän ja enemmän riskinarviointiin sekä tutkimuksessa että konsultaatiotyössä. Apurahojen turvin hän käynnisti Kansasissa toksikologian koulutuksen ja tutkimuksen, jossa vuosien mittaan toimi parikymmentä opettajaa ja yli 200 tohtorinkoulutettavaa ja postdocia.

Koulutuksessa John totesi, ettei toksikologiassa ollut olemassa kunnon oppimateriaalia. Pian Kansasiin siirtymisensä jälkeen hän aloitti Havaijilaisen kollegansa Louis Casarettin kanssa oppikirjan laatimisen. Casarett kuoli kesken hankkeen, ja on Johnille aika kuvaavaa, että kirjan ilmestyessä vuonna 1975 Louis Casarett oli ensimmäisenä tekijänä. Myöhemmissä painoksissa mukaan tulivat Mary Amdur ja Curt Klaassen, ja kirjan nimeksi tuli Casarett & Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons (ehkä saman kustantajan klassikkoa Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics -kirjaa mukaillen). Klaassen on sitten jatkanut kirjan toimittamista, viimeksi tullut 8. painos ilmestyi 2013. Kirjan merkitys toksikologialle etenkin 1900-luvun puolella oli valtava, koska vastaavantasoisia muita oppikirjoja ei ollut.

Kansainvälisten yliopiston farmakologian ja toksikologian laitoksella on erityinen merkitys Suomelle, koska siellä on jatkokoulutettu 1960-luvulta alkaen kymmenkunta toksikologia ja farmakologia. Opetuksessa sieltä on saatu myös runsaasti muuta tukea, erityisesti toksikologian koulutusta aloitettaessa. John ja hänen vaimonsa Vera ovat käyneet useita kertoja Suomessa. Hän on hyvästä syystä sekä Suomen Toksikologiyhdistyksen kunniajäsen, että Kuopion yliopiston kunniatohtori. Muita kunnianosoituksia hänellä on runsaasti ja hänen nimeään kantaa Society of Toxicologyn John Doull Award.

Muistokirjoituksen kirjoittajana professori Jouko Tuomisto.

TAPAA TOKSIKOLOGI – HAASTATTELUSSA SATU JUHILA

1. Kerro nimesi, tittelisi sekä nykyinen työ.

Satu Juhila (o.s. Arpiainen), Senior Scientist, In Vitro Biology, Orion Pharma

2. Mikä on pohjakoulutuksesi?

Virtain peruskoulu ja lukio, Oulun Yliopisto FM 2001 (Biokemia), FT 2007 (Farmakologia ja Toksikologia, Lääkekehitystutkijakoulu)

3. Missä eri työtehtävissä olet toiminut?

Jatko-opiskelijana Oulun Yliopiston Farmakologian ja Toksikologian laitoksella väitöskirjan aiheena *Sytokromi P₄₅₀ 2a5* –geenin transkriptionaalinen säätely maksassa, munuaistutkijana Helsingin Yliopistolla (Molekyylilääketieteen tutkimusohjelma) ja Dublinissa, Irlannissa (Dublin City University, Centre for Bioanalytical Sciences) ja lääkeaineiden in vitro safety- ja DMPK- tutkijana Orionilla.

4. Miten ajauduit toksikologian alalle ja miksi kiinnostuit toksikologiasta?

Kiinnostuin farmakologiasta ja toksikologiasta jo maisteriopintojen aikana Lääketieteellisen tiedekunnan peruskurssilla. Se houkutteli minut hakemaan erikoistyöpaikkaa Farmakologian ja Toksikologian laitokselta Olavi Pelkosen ja Jukka Hakkolan tutkimusryhmästä. Erikoistyö vierasainemetabolian parissa jatkui väitöskirjatutkimukseksi. Erityisesti lääkeainetoksikologia ja –metabolia on kiehtonut minua ja Orionilla olen päässyt mukaan soveltamaan tätä tutkimusta lääkekehitykseen, tavoitteena mahdollisimman turvalliset ja tehokkaat uudet lääkkeet. Toksikologia on monipuolinen tutkimusala; syitä toksisuuteen on lukemattomia ja jo yksittäisen yhdisteen toksisuus

voi johtua useasta eri vaikutusmekanismista, joiden ymmärtämiseen ja tutkimiseen tarvitaan mm. kemian, fysiologian ja solu- ja molekyylibiologian osaamista. Myös yhdisteiden ADME-ominaisuudet, yhteisvaikutukset ja potilaiden yksilölliset tekijät vaikuttavat toksisuuteen. Ala kehittyy koko ajan ja tulevaisuudessa keskitytään ymmärtämään paremmin myös lääkeaineiden potilaskohtaisia vaikutuksia. Toksikologiassa on myös suuri tarve uusille menetelmille, joilla voitaisiin ennustaa kehitettävien lääkeaineiden tai muiden kemikaalien turvallisuutta ihmisessä mahdollisimman aikaisessa vaiheessa. Uusia, varsin mielenkiintoisia in vitro tox-malleja onkin kehitteillä, esimerkiksi kolmiulotteisia minikudoksia, joissa eri solutyyppejä voidaan yhdistää, sekä potilaiden soluista tehtäviä kantasolulinjoja, joita voidaan erilaistaa eri solutyypeiksi. Todennäköisesti tulevaisuudessa pystytään hyödyntämään myös erilaisia biologisia tietokantoja ja simuloimaan niiden avulla mahdollisia toksisia vaikutuksia.

5. Koska liityit STY:hyn?

Väitöskirja-aikana 2000-luvun alussa.

6. Missä tehtävissä olet toiminut STY:ssä?

-

7. Missä luottamustoimissa olet toiminut toksikologian alalla / mitä huomionsoituksia olet saanut?

-

8. Mikä olisi unelma-ammattisi toksikologina?

Tällä hetkellä koen olevani unelma-ammattissani. Orionilla olen lääkeaineprojektien lisäksi osallistunut myös kansainvälisiin IMI-hankkeisiin (MIP-DILI, StemBANCC, TransQST), joissa pääsee tekemään yhteistyötä akateemisten partnereiden ja muiden lääketeollisuuden edustajien kanssa. Muutamaksi talvikuukaudeksi voisin lähteä tutkimaan vaikkapa myrkyllisiä kasveja johonkin lämpimämpään ja valoisampaan maahan...

9. Mitä harrastat?

Lukemista & elokuvia, matkailua, pilatesta, retkeilyä ym. liikuntaa. Kahden pienen pojan äitinä omiin harrastuksiin ei tosin ole viime aikoina ollut paljoa aikaa. Kesällä alkaa mökkiremonttiprojekti.

10. Terveiset toksikologilehden lukijoille?

Hienoa, että toksikologiyhdistys kerää suomalaiset toksikologit yhteen! Oikein antoisaa tutkimusvuotta kaikille!

TAPAA TOKSIKOLOGI – HAASTATTELUSSA RISTO JUVONEN

1. Kerro nimesi, tittelisi sekä nykyinen työ.

Risto Juvonen, FT, toksikologian dosentti, yliopistotutkija

2. Mikä on pohjakoulutuksesi?

Filosofian maisteri, biokemia, Kuopion korkeakoulu, 1983

Filosofian tohtori, toksikologi, Kuopion yliopisto, 1989

3. Missä eri työtehtävissä olet toiminut?

Yliopiston eri tehtävissä tutkimusapulaisesta professorin sijaisuuksiin. 1990 -1992 olin 2 v 3 kk post doc:na professori Masahiko Negishin tutkimusryhmässä National Institute of Health Sciences, N.C., USA. 2015 – 2016 5 kk vierailevan tutkijana professori Garry Wongin tutkimusryhmässä, Makaon yliopistossa, Kiinan erityisellä hallinnollisella alueella

4. Miten ajautuit toksikologian alalle ja miksi kiinnostuit toksikologiasta?

Valmistuttuani FM:ksi sain tutkimustöitä professori Matti Langin vierasainemetabolian tutkimusryhmässä. Tein hänen ohjauksessaan väitöskirjan ja siinä samalla opiskelin toksikologiaa. Kiinnostus alaan on syventynyt työurani aikana. Se on haastava ala, jossa olen voinut soveltaa vierasainemetaboliasta hankkimiani tietojani. On myös kiinnostavaa pyrkiä opettamaan monimutkaisia aineiden aiheuttamia vaikutuksia elimistössä selkeästi opiskelijoille.

5. Koska liityit STY:hyn?

Olen ollut kymmeniä vuosia STY:n jäsen. En muista liittymisvuottani. Muistan esimerkiksi yhden vuosikokouksen Metalliliiton tiloissa Näsijärven rannalla, jossa oli loistava sauna ja mukana oli esimerkiksi Marja Sorsa ja muita Työterveyslaitoksen tutkijoita.

6. Missä tehtävissä olet toiminut STY:ssä?

Olen ollut enimmäkseen rivijäsen. Vuoden 2016 alusta olen toiminut STY:n puheenjohtajana. Olen ollut avustamassa muutamien vuosikokousten järjestelyissä.

7. Missä luottamustoimissa olet toiminut toksikologian alalla / mitä huomionsoituksia olet saanut?

Olen kerran ollut asiantuntijatehtävissä pohjoismaisessa kofeiinin riskien arviointiryhmässä. Minulla ei ole huomionsoituksia.

8. Mikä olisi unelma-ammattisi toksikologina?

Olen saanut tehdä töitä hyvässä työympäristössä mielenkiintoisten tehtävien parissa. Tutkimus on haastavaa jatkuvaa tietojen päivittämistä. Siihen liittyvä opetus antaa oman mausteensa, koska opiskelijoiden parissa työskentely tuottaa aina odottamattomia yllätyksiä.

9. Mitä harrastat?

Liikkumalla huolehdin virkeydestäni, kunnostani ja unirytmistäni: päivittäin pyöräilen työhön, hiihtelen talvella, kävelen ja hölkkäilen ympäri vuoden, soutelen kesäisin ja samalla kalastelen. Kesällä ja syksyllä

poimin mielelläni marjoja ja sieniä. Taidenäyttelyissä vierailen mielelläni. Brittiläisiä rikossarjoja tykkään katsella.

10. Terveiset toksikologilehden lukijoille?

Tavoitellaan parasta mahdollista totuutta ei vaihtoehtoisia totuuksia. Pidetään tasapaino työn, vapaa-ajan ja perhe-elämän kesken.

MITÄ JOKAISEN KEMIKAALIEN KÄYTTÄJÄN TULEE TIETÄÄ REACH-LUPAMENETTELYSTÄ?

Kirjoitus on julkaistu alun perin Kemia-Kemi lehden numerossa 6/15, ja sitä on päivitetty 03/2017.

Euroopan unionin kemikaalien käyttöä, maahantuontia ja valmistusta sääntelevä REACH-asetus on ollut voimassa yli kahdeksan vuotta. Monille pienemmille toimijoille REACH-asetus on silti jäänyt etäiseksi, samalla kun suuret toimijat kamppailevat asetuksen velvoitteiden kanssa. Pienetkin EU-maahantuojat ja valmistajat tulevat kuitenkin rekisteröintivelvollisuuden piiriin, kun asetuksen viimeinen rekisteröintivaihe päättyy 1. kesäkuuta 2018. Tähän ajankohtaan mennessä on rekisteröitävä kaikki yli yhden tonnin määrinä EU-maahantuotavat tai EU:ssa valmistettavat aineet. Rekisteröinnin lisäksi toinenkin asetuksen menettelyistä, lupamenettely, koskettaa jatkossa yhä suurempaa määrää yrityksiä – myös jatkokäyttäjiä jotka eivät valmista tai tuo aineita EU-alueelle.

Lupamenettely on monimutkainen prosessi

Erityistä huolta aiheuttavien aineiden käytölle on REACH-asetuksessa lupajärjestelmä, joka koskee aineiden käyttötapoja. Menettely poikkeaa rekisteröinnistä siinä, että se koskee vain tiettyjä, erikseen nimettyjä aineita, eikä luvanvaraiselle käytölle ole tonnimääräistä rajaa – vielä. Lupamenettelyä ollaan muuttamassa vähäisten käyttömäärien osalta. Lupamenettelyn piiriin kuuluvat syöpää aiheuttavat, perimää vaurioittavat ja lisääntymiselle vaaralliset aineet (CMR-aineet), pysyvät, biokertyvät ja myrkylliset aineet (PBT-aineet), ja erittäin hitaasti hajoavat ja erittäin biokertyvät aineet (vPvB-aineet) sekä tapauskohtaisesti muita, esimerkiksi hormonitoimintaa häiritseviä aineita.

Lupamenettelyprosessi on monivaiheinen. Ensimmäisessä vaiheessa tunnistetaan erityistä huolta aiheuttavat aineet. Nämä aineet listataan niin sanotulle kandidaattilistalle. Tulevaa luvanvaraisuutta indikoivalla kandidaattilistalla on tällä hetkellä 173 ainetta, mutta luettelo pitenee kaksi kertaa vuodessa. Seuraavassa vaiheessa Kemikaalivirasto (ECHA) suosittaa aineita kandidaattilistalta lupaluetteloon. Varsinaisessa lupavaiheessa voidaan myöntää lupa tällaisen aineen käytölle.

Kullekin lupamenettelyn piiriin otetulle aineelle määritetään päivämäärä, jonka jälkeen ainetta ei saa käyttää, ellei käytölle ole myönnetty asetuksen mukaista lupaa. Lupa tällaiselle aineelle voidaan myöntää jos aineen käytöstä aiheutuvat riskit ovat riittävän hyvin hallinnassa tai jos aineen käytön sosioekonomiset hyödyt ylittävät sen käytöstä aiheutuvat haitat.

Miten tämä koskee jatkokäyttäjää?

Aineiden rekisteröintivelvollisuus on maahantuojilla ja valmistajilla, mutta lupamenettelystä myös jatkokäyttäjien on syytä olla entistä paremmin selvillä. Ääritapauksissa kysymys on, ei enempää eikä vähempää kuin liiketoiminnan jatkumisesta.

Lupaa voi hakea aineen valmistaja, EU-maahantuoja tai ainetta käyttävä jatkokäyttäjä. Alkujaan ajatuksena oli, että luvanvaraisen aineen valmistaja tai EU-maahantuoja hakee lupaa, joka kattaa samaan toimitusketjuun kuuluvat jatkokäyttäjät. Tämä on toki edelleen vahva vaihtoehto jatkokäyttäjälle, mutta se edellyttää toimivaa toimitusketjukommunikaatiota. Jatkokäyttäjällä onkin monta kysymysmerkkiä matkan varrella. Hakeeko oman toimitusketjun EU-maahantuoja tai valmistaja lupaa? Onko kaikki toimitusketjun käytöt katettu luvassa, ja ennen kaikkea, onko oma käyttö katettu? Jatkokäyttäjän on noudatettava luvassa annettavia ehtoja, mutta minkälaiset nämä ehdot tulevat olemaan? Miten varmistetaan, että lupahakemus menee läpi? Mitkä ovat kustannukset? Kuinka pitkäksi aikaa lupa myönnetään? Kysymyksiä on paljon, ja viimeistään siinä vaiheessa kun ECHA

suositaa aineen lisäämistä kandidaattilistalta lupaluetteloon, on jatkokäyttäjän herättävä pohtimaan omaa strategiaansa aineen käytön suhteen. Oman luvan hakeminen voi olla jatkokäyttäjältä myös strateginen valinta, mutta ennen päätöksentekoa on syytä selvittää monimutkaisen lupaprosessin tapauskohtaiset vaihtoehdot.

Aleksis Ahvensalmi



Kirjoittaja on ympäristö- ja kemikaalilainsäädäntöön ja erityisesti REACH-lupamenettelyyn erikoistunut ympäristöjuristi, joka työskentelee Linnunmaa Oy:ssä.



TERVAAKIN TARVITAAN

Tervaa on valmistettu maailmalla tuhansia vuosia, ja Suomessakin sitä on poltettu satoja vuosia. Se oli viennin vankka veturi peräti kolmensadan vuoden ajan. Tervaa vietiin Suomesta Eurooppaan jo 1500-luvulla. Kainuu oli 1800-luvulla Euroopan tärkein tervantuotantoalue. Oulu kilpaili maailman suurimman tervasataman tittelistä Arkangelin kanssa. Ennätysvuotena 1863 ulkomaille vietiin Suomesta noin 30 000 tonnia tervaa. Tervaa vietiin pääasiassa Tukholmaan, josta se levisi ympäri Eurooppaa ja muualle maailmaa Tukholman tervan nimellä.

Hautaterva myytiin ulkomaille laivanrakennusteollisuuden tarpeisiin ja 1830-luvun jälkeen nopeasti kehittyneen kemianteollisuuden raaka-aineeksi. Suuria määriä suomalaista hautatervaa päätyi Euroopan kemiantehtaisiin jalostettavaksi esimerkiksi etikaksi, alkoholiksi ja tärpätiksi. Puuterva vaikuttikin aikoinaan lähes yhtä merkittävästi kemianteollisuuden syntyyn kuin kivihiihterava. Suomi on edelleen tärkein mäntytervan tuottajamaa EU-alueella, vaikka valmistusmäärät ovat vähäisiä.

Mäntytervalla on suuri merkitys suomalaisille ja Suomen kulttuuriperinnölle. Mäntytervaa on vuosisadat käytetty muun muassa puuveneiden, laivojen ja rakennusten suojaamiseen vettymistä ja pilaantumista vastaan. Terva on tärkeä myös kirkon rakennusten ja puukattoisten museorakennusten sekä puuveneiden ja -laivojen ylläpidossa. Maassamme on yhä noin 300 kirkkoa tai tapulia, joissa on paanukatto. Ne pitää tervata säännöllisesti, jotta tervan muodostama joustava kalvo kestäisi ja suojaisi puuta vedeltä ja estäisi näin kosteassa puussa elävien homeiden ja sienien kasvun.

Mäntytervan raaka-aine on mänty eli metsämänty (*Pinus sylvestris*), joka kasvaa luonnonvaraisena Euraasiassa. Metsämänniksi on virallisesti hyväksytty *Pinus sylvestris* var. *sylvestris* (yleisin), *Pinus sylvestris* var. *mongolica* (kasvaa Mongoliassa, Etelä-Siperian ja Kiinan alueilla) ja *Pinus sylvestris* var. *hamata* (kasvaa Balkanilla, Pohjois-Turkissa ja Kaukasuksella). Metsämänty on Suomen yleisin puu, mutta nykyistä laajemmassa tervantuotannossa sopivan raaka-aineen saanti voisi osoittautua ongelmaksi.

Euroopan unionin (EU) lainsäädäntö haastaa nykyistä tervan valmistusta, koska alan lainsäädäntö edellyttää kaikilta kemikaaleilta tietyt yhteiset turvallisuusvaatimukset. Biosididirektiivin tullessa voimaan 2000-luvun alussa keskusteltiin ensimmäisen kerran tervan tulevaisuudesta. Tuolloin pohjoismaisessa tutkimuksessa selvitettiin tervan biosidista tehokkuutta. Tutkimus osoitti, että mäntytervalla ei ole tavallisissa käyttötarkoituksissaan puun suojauksessa biosidilta vaadittavaa kemiallista tehokkuutta puuta pilaavia sieniä vastaan. Mäntytervan suojaava vaikutus perustuu sen muodostamaan suojaavaan kalvoon. Tutkimuksen tulos hyväksyttiin EU:n toimivaltaisten biosidiviranomaisten kokouksessa, eikä mäntytervaa enää pidetä biosididirektiivin soveltamisalaan kuuluvana puun suoja-aineena.

Uusi uhka tervalle on EU:n kemikaaliasetus, REACH-asetus, jonka mukaan unionin alueella ei saa valmistaa eikä saattaa markkinoille kemiallisia aineita, jollei niitä ole rekisteröity. Rekisteröinnin tarkoituksena on varmistaa rekisteröitävien aineiden turvallinen käyttö. Menettely koskee aineita, joita valmistetaan tai tuodaan unionin alueelle yksi tonni tai enemmän vuodessa valmistajaa tai maahantuojaa kohti. REACH-asetus koskee - toisin kuin biosidilainsäädäntö - kaikkia tuotettuja aineita. Viimeinen REACH-asetuksen rekisteröintivaihe, johon kuuluvat aineet, joita valmistetaan tai maahantuodaan 1 - 100 tonnia vuodessa valmistajaa tai maahantuojaa kohti, päättyy 1.6.2018. Jollei mäntytervaa rekisteröidä siihen mennessä, sen valmistus - valmistusmäärän ylittäessä 1 tonnin

vuodessa - muuttuu EU-alueella lainsäädännön vastaiseksi. Rekisteröintivelvoite koskee **jokaista** tervan valmistajaa tai EU-maahantuojaa.

Arvioiden mukaan tervan rekisteröinti maksaisi yhteensä noin 100 000 -150 00 €. Summa koostuu tarvittavista ominaisuustutkimuksista, Euroopan kemikaaliviraston (ECHA) maksuista sekä konsultin työstä. Suomen tervan tuottajien tulotaso on niin vähäinen ja markkinat niin pienet, että tällaisesta kustannuksesta he eivät selviäisi. Tämän vuoksi tervan valmistus uhkasi loppua koko EU-alueella.

Ongelman ratkaisemiseksi perustettiin "Eläköön terva"-yhdistys, jonka tarkoituksena on mm. kerätä eri tahoilta rahoitusta tervan rekisteröintiin. Lisäksi yhdistys vaalii kulttuuriperintöä edistämällä ja mahdollistamalla tervan käyttöä perinteisiin ja uusiin sovelluksiin sekä edistämällä yhteistyötä asiasta kiinnostuneiden tahojen kesken. Tervan REACH-rekisteröinti lähtikin liikkeelle vauhdikkaasti. Kolmen suuren rahoittajan (Suomen kulttuurirahasto, Svenska kulturfonden ja Kirkkohallitus) tuella pääsimme hyvin alkuun. Konsulttimme Linnunmaa Oy aloitti konsortion kasaamisen, sopimusten laatimisen ja jäsenten tervanäytteiden keräämisen aineen identiteetin määrittelyä varten.

Rekisteröinnin valmistelun yhteydessä saimme pian selville, että tervaa tehdään myös muualla kuin Suomessa. Suomi on kuitenkin tärkein valmistusalue EU-alueella. Lisäksi tervaa valmistetaan hieman myös Norjassa ja Ruotsissa. Tervaa valmistetaan EU-alueella vähän myös Slovakiassa, Romaniassa ja Bulgariassa sekä EU-alueen ulkopuolella Ukrainassa, Serbiassa ja Kroatiassa. Myös Venäjällä tervan valmistus on tuttua, vaikka sieltä ei ole viime vuosina ollut tervan tuontia. Ylivoimaisesti suurin tervan valmistaja on kuitenkin Kiina, jossa valmistusperinne on jopa pidempi kuin Pohjoismaissa. Itseasiassa tervan valmistus Kiinassa on niin laajamittaista, että suurin osa myös Suomessa ja muissa Pohjoismaissa myytävästä tervasta on nykyisin kiinalaista tervaa.

Oman rekisteröintihankkeemme tarkoituksena on varmistaa, että maamme tervan valmistajat, jotka tuottavat tervaa 1 – 10 tonnia vuodessa, voisivat jatkaa toimintaansa. Toistaiseksi tällaisia yrityksiä on löytynyt vain muutamia. Ne tuottavat yhteensä noin 10 – 20 tonnia tervaa vuodessa. Tämä määrä riittää arvioiden mukaan kirkkojen paanukattojen ja muiden historiallisten kohteiden restaurointiin ja ylläpitoon. Kaikki muu tervan käyttö katetaan nykyisin pääosin kiinalaisella tervalla.

Kiinalainen terva, jota tuodaan Pohjoismaihin ja Viroon arviolta noin 700 tonnia vuodessa, tulee ruotsalaisten maahantuojien välittämänä. Kukin maahantuojia on tuonut EU-alueelle tervaa hieman alle 100 tonnia vuodessa, koska aineet, joita tuodaan EU-alueelle yli 100 tonnia vuodessa yritystä kohti olisi pitänyt rekisteröidä jo 1.6.2013 mennessä. Kansalliset suomalaiset jakelijat tuovat sitten tervan Ruotsista maahamme. Kiinalaista tervaa käytetään useisiin erilaisiin käyttötarkoituksiin tervamaaleista hevosen kavioiden hoitoon ja korroosionestotuoteisiin. Kotimainen tuotantohan ei tällaisiin käyttötarkoituksiin riittäisi.

Yhdistyksemme hankkimalla rahoituksella on tarkoitus rekisteröidä pohjoinen mäntyterva. Toivomme kovasti tähän konsortioon uusia jäseniä, joiden tulisi esirekisteröidä tervansa 31.5.2017 mennessä. Tietojemme mukaan kiinalaisen tervan EU-tuojat ovat mukana saksalaisen konsultin puuterva ja mäntyterva konsortioissa. He aikovat tehdä rekisteröinnit 100 tonnin vuosituotannon rajaan saakka. Näiden konsortioiden taustalla on selvästi suurempia toimijoita kuin Suomessa.

Rekisteröintihankeemme on nyt loppusuoralla ja ainakin näiden mukana olevien toimijoiden osalta tervan valmistus pelastuu. Toivottavasti rekisteröintihankkeella saadaan tervalle ja sen monille käyttötarkoituksille uutta positiivista huomiota. Käsityksemme mukaan tervan käytössä ja sen valmistamisessa voi olla myös uusia vielä hyödyntämättömiä mahdollisuuksia.

Juha Pyötsiä

Eläköön terva yhdistyksen puheenjohtaja

BONE AS A TARGET FOR PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS

PUBLIC EXAMINATION OF A DOCTORAL DISSERTATION IN THE FIELD OF TOXICOLOGY

ANTTI KOSKELA

University of Oulu Graduate School; University of Oulu, Faculty of Medicine; Institute of Cancer Research and Translational Medicine, MRC Oulu and Department of Anatomy and Cell Biology; National Institute for Health and Welfare, Department of Health Protection, Kuopio; Department of Environmental and Biological Sciences, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland

Abstract

Persistent organic pollutants (POPs) are ubiquitous and bioaccumulative man-made chemicals, resistant to chemical, biological and photolytic degradation and widely distributed to sediments, wildlife, and human. Many of these chemicals have adverse effects on a variety of targets, including the endocrine system, organogenesis and reproduction. Due to these effects and wide distribution, many of them are either banned or strictly controlled. However, because of persistency, they continue to interact with organisms globally.

Despite the existing knowledge of the adverse effects of POPs, the effects of many chemicals on bone tissue are still poorly known. In the present study, we investigated the adverse effects of three common POPs, including tributyltin (TBT), 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) and perfluorooctanoic acid (PFOA) on the skeletal system. *In vitro* models were used to study the effects of PFOA in mouse and in human, and the co-effects of TBT and TCDD on differentiating osteoblasts and osteoclasts of mice. An *in vivo* model for mice was used to study the developmental effects of maternal PFOA-exposure on pups among with morphometrical and biomechanical property analyses. Mass-

The Finnish Society of Toxicology

<http://www.toksikologit.fi>

spectrometry was used to study the presence of PFOA in bones both in mice and in human, the latter acquired from the bone bank held in the Oulu University Hospital, Finland. The bones were also analyzed with cone beam computer tomography and microcomputer tomography.

The results show that PFOA exposure *in utero* and during lactation leads to the accumulation of PFOA in bone, traceable even 17 months after exposure. PFOA exposure decreased the mineral density of the tibias and increased the medullary area. Nearly all of the human samples contained PFAS, including PFOA. PFOA also disturbed the differentiation of osteoblasts and with lower doses, increased bone resorption of osteoclasts both in mouse and human, the phenomenon being slightly stronger in mice. Co-exposure to TBT and TCDD led to decreased differentiation of osteoblasts and osteoclast, and the co-effect was partially synergistic in osteoblasts.

These results show disruption of bone development, bone cell differentiation, and PFAS accumulation in bone. Further studies are recommended to evaluate the co-effects of different POPs and the possible effects of long-term accumulation of POPs in bone and other tissues.

KEYWORDS: bone toxicology, dioxin, organotin, perfluoroalkylated substance, bone remodeling, microstructure, accumulation

METABOLIC ACTIVATION OF PYRROLIZIDINE ALKALOIDS, COMMON FOOD CONTAMINANTS, LEADS TO LIVER DAMAGE IN HUMANS

PUBLIC EXAMINATION OF A DOCTORAL DISSERTATION IN THE FIELD OF TOXICOLOGY

MULUNEH FASHE

Date and venue: 19.2.2016 at 12 noon, Mediteknia auditorium MD100, Kuopio Campus

Language of the dissertation and the public examination: English



In his thesis, **Mr. Mulneh Fashe** reports the formation and identification of new reactive metabolites of common food contaminants and widely distributed phytochemicals known as pyrrolizidine alkaloids (PAs). His research focused on the mechanisms of the metabolic activation of PAs, identification of new reactive metabolites and species-specific differences in the in vitro metabolism of these alkaloids. By utilizing electrochemistry and human liver microsomes, this thesis research confirmed the formation of the putative toxic intermediates termed as didehydropyrrolizidine alkaloids (diDHPAs). The diDHPAs were immediately degraded to a new reactive metabolite identified as (3H-pyrrolizin-7-yl)methanol.

Electrochemistry mimics cytochrome P₄₅₀ (CYPs) mediated activation of PAs to diDHPAs

By oxidizing selected PAs in an electrochemical (EC) cell which was coupled online to liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS), this study confirmed that the metabolic activation of

The Finnish Society of Toxicology

<http://www.toksikologit.fi>

PAs can be mimicked by electrochemistry. Here, the online EC-LC/MS provided a convincing evidence that the formation of diDHPAs precedes the onset of toxicities of PAs. However, the diDHPAs were unstable and immediately degraded to a new reactive metabolite identified as (3H-pyrrolizin-7-yl)methanol. This same metabolite, (3H-pyrrolizin-7-yl)methanol, was also detected after *in vitro* oxidation of PAs in the liver microsomes and its molecular structure was confirmed by organic synthesis. This study also predicted the mechanism of the formation of diDHPAs in the liver microsomes. For this purpose, ligand-based Fukui function and hydrogen bond energies as well as structure-based molecular docking were utilized. The results showed that the oxidation that leads to the formation to toxic diDHPAs might have occurred directly at the C₃ of retronecine- and heliotridine-type PAs. The earlier hypothesis states that diDHPAs are formed after initial hydroxylation of PAs at the C₃ or C₈ followed by spontaneous dehydration and structural rearrangements.

The higher susceptibility of humans to the PA-induced liver toxicity might be related to the hepatic metabolism

Although over 26 species are susceptible, there exist remarkable variations between species with respect to their vulnerability to PA induced toxicity. For instance, rabbits and sheep are relatively resistant whereas cattle, pigs and humans are prone to suffer PA induced toxicity but what makes one species susceptible and the other resistant remains elusive. This study revealed that with the liver microsomes of susceptible species, the levels of the reactive metabolites of PAs or their GSH conjugates were higher compared to that of the resistant species. In addition to the higher level of the toxic metabolites, the oxidative metabolism of PAs with human liver microsomes also yielded several GSH reactive metabolites. Thus, the results confirmed, at least in part, that the higher sensitivity of humans to PA-induced liver injury is related to the metabolic activation of PAs in the liver.

The doctoral dissertation of Master of Science Muluneh Fashe, entitled Metabolic activation of pyrrolizidine alkaloids: formation and identification of new reactive metabolites will be examined at the Faculty of Health Sciences. The Opponent in the public examination will be Professor **Mikko Niemi** of the University of Helsinki, and the Custos will be Professor **Markku Pasanen** of the University of Eastern Finland.

Muluneh Fashe was born in 1982 in Kembata, SNNPR, Ethiopia. He took his matriculation exam at Durame Senior Secondary School in 2001. He has completed a BSc Degree in Pharmacy at Addis Ababa University in 2006 and an MSc Degree in General Toxicology at the University of Eastern Finland in 2011. He has also studied Pharmacognosy at Addis Ababa University. In 2006–2007, he worked as graduate assistant at Mekelle University, Ethiopia, and from 2012 he has worked as Early Stage researcher at the University of Eastern Finland.