

TOKSIKOLOGI



EUROTOX2017 kongressi pidettiin Bratislavan sydämässä (kuva: Greta Waissi)

14.12.2017

SUOMEN TOKSIKOLOGIYHDISTYKSEN (STY) VIRALLINEN
JÄSENLEHTI 2/2017

Toksikologi

SISÄLLYSLUETTELO

| | |
|---|----|
| SUOMEN TOKSIKOLOGIYHDISTYKSEN HALLITUS VUONNA 2017 | 3 |
| PÄÄKIRJOITUS | 4 |
| PUHEENJOHTAJAN TERVEISET | 5 |
| TAPAA TOKSIKOLOGI – HAASTATTELUSSA KIMMO PELTONEN | 7 |
| TOXICOLOGY "DOWN UNDER"; LYHYT KATSAUS AUSTRALIAN TOKSIKOLOGIAAN | 10 |
| OLIGONUKLEOTIDI-POHJAISTEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TURVALLISUUS | 14 |
| ROLE OF PLACENTA IN FETAL TOXICITY OF CHEMICALS..... | 17 |
| UUSIA MENETELMIÄ YMPÄRISTÖKEMIKAALIEN BIOKERTYMISEN MITTAAMISEEN JÄRVIEŃ RAVINTOVERKOISSA | 19 |
| KOHONNEISTA METALLIPITOISUUKSISTA EI VÄLITÖNTÄ HAITTAA ELIÖILLE KAIVOSTEN ALAPUOLISISSA VESISTÖISSÄ | 21 |
| TOXICOLOGY IN PROMOTING OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL SAFETY | 23 |
| HAVAINTOJA EUROTOX2017-KONGRESSISTA BRATISLAVASSA | 24 |
| EUROTOX2019 HELSINGISSÄ | 42 |
| WELCOME TO HELSINKI!..... | 43 |
| TOXICOLOGY – SCIENCE PROVIDING SOLUTIONS..... | 43 |
| EUROTOX 2019 OHJELAMEHDOTUKSIEN VALINTA | 45 |
| JÄSENTIEDOTTEET – JÄSENMAKSU 2017 JA OSOITTEENMUUTOS | 46 |
| OSOITTEEN- JA NIMENMUUTOSILMOITUS | 47 |
| JÄSENANOMUS..... | 48 |

KUSTANTAJA JA TOIMITUS: SUOMEN TOKSIKOLOGIYHDISTYS R.Y.

| | |
|-------------------|--|
| Päätoimittaja | Greta Waissi (greta.waissi@linnanmaa.fi) |
| Toimitussihteeri: | 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) |

UUDET TOKSIKOLOGIYHDISTYKSEN JÄSENET 2017

| | |
|-------------------------------|--------------------------|
| Virpi Lämsä | Asiantuntija |
| Tero Hirvonen | Erikoistutkija, Evira |
| Claudia Mariottini | Opiskelija, UEF |
| Salla Tomukorpi | Opiskelija, UEF |
| Bohumila Bichlmaier Suchanová | Scientific officer, ECHA |
| Gesine Mueller | Scientific officer, ECHA |

TERVETULOA MUKAAN YHDISTYKSEN TOIMINTAAN!

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



Myllynen Päivi
jäsen
Nordlab, Oulu

Hakkola Jukka
jäsen
Oulun yliopisto

Savolainen Kai
ex officio
Työterveyslaitos



<http://www.toksikologit.fi>

PÄÄKIRJOITUS

Lähestymme vuoden loppua ja on aika muistutella mieleen mitä kulunut vuosi on tuonut tullessaan. Vuosi on ollut kiireinen toksikologeille REACH-asetuksen näkökulmasta ja kiire jatkuu edelleen kevääseen 2018, sillä rekisteröintien deadline lähestyy. REACH-asetuksen viimeinen takaraja jo markkinoilla ja käytössä oleville aineille on 31. toukokuuta 2018. Tämä koskee suurinta osaa käytössä olevista kemikaaleista. Tähän mennessä ECHA on vastaanottanut Suomesta 1 108 rekisteröintiä, 835 aineesta ja 340 yrityksen toimesta.

Suomen toksikologiyhdistyksen uusi hallitus ottaa vallan vuoden alusta ja puheenjohtajana aloittaa Kimmo Peltonen (Tukes). On hienoa saada hänet yhdistyksen puheenjohtajaksi! Tarkemmin voitte tutustua Kimmon taustaan Tapaa toksikologi -osiossa. Vallan vaihtuessa suuri kiitos kuuluu Risto Juvoselle, hän myös jatkaa STY:n parissa lehden päätoimittajan roolissa. Tuleva vuosikokous järjestetään Helsingissä Tieteiden talolla huhtikuun 17. päivä. Toivomme sinne mahdollisimman monia osanottajia jäsenistöstämme. Aihepiirinä on työtoksikologia, joka on hyvin ajankohtainen teema ja koskettaa meitä kaikkia.

Tämän vuoden EUROTOX kokous pidettiin Slovakiassa, jonka havainnoista ja tieteellisestä annista on kirjoittanut Jouko Tuomisto. Paikallinen järjestelytoimikunta oli aktiivisesti mukana kokouksessa ja saimme monia hyviä kontakteja ajatellen tulevaa EUROTOX2019-kokousta Helsingissä. Seuraavassa lehdessä kerromme tarkemmin omista kokemuksistamme, kokousjärjestelyistä ja huomioistamme tulevaa Helsingin kokousta silmällä pitäen. Tämän vuoden aikana EUROTOX2019 järjestelytoimikunta kokoontui yhteensä ja kokousjärjestelyt ovat hyvällä mallilla. Ensi vuosi tuo lisää tehtäviä kokousjärjestelyiden osalta ja pidämme jäsenistömme ajan tasalla tapahtumista tiedottamalla niistä Toksikologi-lehdessä!

Toivon oikein hyvää joulunaikaa STY:n jäsenille!

Greta Waissi



PUHEENJOHTAJAN TERVEISET

Toksikologialla on kiistatta tärkeä merkitys ihmisille, ympäristölle ja yhteiskunnalle, koska käytössämme on kymmeniä tuhansia aineita mitä erilaisimpiin tarkoituksiin ja koska toksikologisella osaamisella varmistetaan käyttöön otettujen aineiden turvallisuus ja tiedotetaan aineiden aiheuttamista vaaroista ja riskeistä. Kaikki ihmiset hyötyvät toksikologien työstä esimerkiksi siten, että heitä varoitetaan kemikaalien vaaroista pakkausmerkinnöillä ja varoitusmerkeillä. Toisaalta myös turvallisia ruuan lisäaineita ja sairaiden paranemista edistäviä lääkkeitä toksikologit ovat olleet kehittämässä. Sekä kemikaalien, lisäaineiden että lääkkeiden turvallisuuden edellytyksenä on, että niitä käytetään oikein. Oikeanlainen käyttö perustuu toksikologiseen riskinarviointiin ja keskeiseen toksikologian perusperiaatteeseen: altistu niin pienelle ainemäärälle, että toksisuutta ei synny. Tämä annos on arvioitava etukäteen. Oikeanlainen käyttö estää liiallisen altistumisen ja aineiden ympäristöä vahingoittavat vaikutukset. Tämän tavoitteen täyttämiseksi riittää työtä myös tulevaisuudessa, koska maailma muuttuu ja uusia aineita kehitetään.

Toksikologian osajia tarvitaan moniin erilaisiin tehtäviin. Meitä on ympäristötoksikologeja, yleisen toksikologian osajia, työtoksikologeja, ympäristötoksikologeja, lääkeainetoksikologeja, hallinnollisia toksikologeja, oikeustoksikologeja, yliopistotoksikologeja, tutkijatoksikologeja, jne. Työskentelemme monissa yrityksissä, kaivoksissa, valtion ministeriöissä ja virastoissa, kunnissa, yliopistoissa ja Euroopan monissa virastoissa, joissa kaikissa tarvitaan kemikaalien vaaroihin ja riskeihin liittyvää osaamista. Aineiden turvallisuudesta huolehtiminen on osaamista, joka vaatii monipuolisen teoreettisen koulutautumisen ja käytännön työelämästä saadun kokemuksen sekä yhteistyötä eri alojen osajien kanssa. Aineiden turvalliseen käyttöön tähtäävä toiminta vaatii yhteiskunnan tukea koulutukseen, työpaikoilla oppimista ja kokemuksen siirtoa vanhemmalta polvelta nuoremmille. Uuden oppiminen on aina haasteellista, mutta myös innostavaa, jossa yksilön intohimo, kiinnostus ja pitkäjänteisyys sekä yhdessä työskentely ja tuki auttavat.

Suomessa on osattu toimia monin tavoin viisaasti toksikologian tavoitteiden mukaisesti. Teollisuuden päästöjä on vähennetty huomattavasti, kaukolämpö on vähentänyt lämmityksestä syntyviä hiukkaspäästöjä asutuskeskuksissa, juomaveden puhdistusta kehittämällä on juomaveden mutageenisuus vähentynyt, ympäristön dioksiinipitoisuudet ovat olleet laskussa kymmeniä vuosia, ollaan tietoisia vaarallisista ympäristön aineista kuten radonista, elohopeasta ja arseenista, kun tarkastellaan asioita vuosikymmenten aikaperspektiivillä. Toivottavasti osajia ja ihmisiä koulutetaan ja tietoa siirtyy

perimätietona myös tulevina vuosina ymmärtämään aineiden käyttöön liittyvät vaarat ja riskit kouluissa, ammatillisissa oppilaitoksissa, yliopistoissa, työpaikoilla ja ihmisten kohdatessa.

Suomen toksikologiyhdistys edistää sääntöjensä mukaisesti toksikologian kehitystä ja tutkimustyötä, vaikuttaa toksikologisten ongelmien ratkaisuun ja toimii toksikologian ja siihen liittyvien alojen tutkijoiden yhdysiteenä. Tämä konkretisoituu vuosittain vuosikokouksissamme, joissa on tieteellinen symposiumi, sekä muissa järjestämässämme kokouksissa kuten 8.9. – 11.9.2019 Helsingissä EUROTOX2019:ssa.

Kiitän hallituksen jäseniä tuesta ja hyvin sujuneesta yhteisestä työskentelystä kahden vuoden puheenjohtajuustaipaleeni aikana. Sihteerimme Jaana Palomäki uudisti STY:lle näyttävät kotisivut, päivitti jäsenrekisterimme, piti jäsenemme ajan tasalla sähköposteilla ja lähetti avustushakemuksia kv. toimintaamme Tieteellisten seurain valtuuskunnalle. Rahastonhoitajamme Greta Waissi on pitänyt tulomme ja menomme tasapainossa sekä toimittanut jäsenlehteämme ja uusinut sen ulkoasua. Muut hallituksemme jäsenet Juha Laakso, Jukka Hakkola, Jaana Rysä, Kirsi Myöhänen ja Päivi Myllinen ovat toimineet kriittisesti ja aktiivisesti. Tukea olemme saaneet aikaisemmalta STY:n puheenjohtajalta Kai Savolaiselta, joka on myös EUROTOX2019 järjestelytoimikunnan puheenjohtaja.

STY:n on hyvä jatkaa 2018 alusta uuden puheenjohtajan Kimmo Peltosen johdolla toimintaansa kohti suurtapahtumaa Helsingissä - EUROTOX2019 kokousta. Samana vuonna yhdistyksemme täyttää 40 vuotta. Ennen EUROTOX2019-kokousta meillä on kaksi vuosikokousta, jotka molemmat tullaan pitämään Helsingissä. Vuoden 2018 vuosikokous on Tieteiden talossa huhtikuun 17. päivä. Siellä käsitellään työtoksikologiaa.

Hyvää joulua. Turvallista ja onnellista Uutta Vuotta jäsenillemme.

Risto

Risto Juvonen

TAPAA TOKSIKOLOGI – HAASTATTELUSSA KIMMO PELTONEN

1. Kerro nimesi, tittelisi sekä nykyinen työ.

Olen Kimmo Peltonen, FT, 2xdos (Helsingin ja Itä-Suomen yliopistot) ja professori. Olen Euroopassa rekisteröity toksikologi. Tällä hetkellä toimin Turvallisuus ja kemikaaliviraston eli Tukesin pääjohtajana. Tukes toimii Helsingissä, Tampereella ja Rovaniemellä.

2. Mikä on pohjakoulutuksesi?

Olen valmistunut Kuopion Yliopistosta ympäristötieteiden laitokselta, mutta suorittanut myös kemian opinnot Helsingin Yliopistossa. Väittelin Kuopion yliopistossa vuonna 1987.

3. Missä eri työtehtävissä olet toiminut?

Aloitin työurani Työterveyslaitoksella vuonna 1983. Sitten muutin Yhdysvaltoihin vuonna 1989 ja palasin Työtikselle vuonna 1992. Työtikseltä matka jatkui Eläinlääkintä ja elintarviketutkimuslaitos EELAan vuonna 2002. EELA yhdistyi muutaman muun viraston kanssa vuonna 2006 Eviraksi, jossa jatkoin vuoteen 2014 asti. Vuonna 2010 minut valittiin Helsingin yliopiston elintarviketurvallisuuden proffaksi, mutta jostain kumman syystä en sitten ottanut hommaa vastaan. TUKESin pääjohtajana aloitin 1.7.2014.

4. Miten ajauduit toksikologian alalle ja miksi kiinnostuit toksikologiasta?

Mielenkiintoisesta työurastani saan kyllä kiittää Työterveyslaitosta ja siellä 1980-luvulla vaikuttaneita henkilöitä kuten Marja Simonsuuri-Sorsa, Kari Hemminki, Harri Vainio ja Antti Zitting. Tuossa altisteiden ryöpyssä ei vain voinut olla kiinnostumatta. Sitten 1989, kun muutin Yhdysvaltojen Itä-rannikolle Washington D.C. kupeeseen ja aloitin työskentelyt NCI:ssa, oli uravalinta lopullisesti sinetöity.

5. Koska liityit STY:hyn?

Tarkkaa päivämäärää en nyt kyllä muista, ihan sieltä alkuvuosista, mutta olisiko n. 30-40 vuotta sitten 😊.

6. Missä tehtävissä olet toiminut STY:ssä?

En ole oikeastaan niinkään järjestöjyrä, joten STY luottamustoimia en ole hoitanut. Nyt olen lupautunut STY:n puheenjohtajaksi tulevalle kaksivuotiskaudelle.

7. Missä luottamustoimissa olet toiminut toksikologian alalla / mitä huomionsoituksia

olet saanut?

Olen myös kahden Yhdysvaltalaisen järjestön eli Society of Toxicology SOT ja American Association for Cancer Research AACR jäsen jo vuosikymmenten takaa. SOTssa kuuluin food toxicology specialty groupiin, mutta nykyisin olen regulatory toxicology groupin jäsen. Joitain huomionsoituksia lähinnä julkaisuihin liittyen olen vähäisessä määrin saanut. Mitälisade on ollut vaatimatonta, joskin on todettava, että apurahojen saannissa olen ollut onnekas.

8. Mikä olisi unelma-ammattisi toksikologina?

Jasso, onpa tiukka kysymys. Olen saanut maistella toksikologian eri puolia työperäisestä altistumisesta jokapäiväisiin elintarvikevälikkeisiin saanteihin. Olenpa myös arvioinut rehujen haitallisten aineiden vaikutuksia tuotantoeläimiin Euroopan elintarviketurvallisuus viranomaisen eli EFSA:n tiedepaneelissakin. Riskin arviointia olen tehnyt useammankin kerran EU:n komissiolle sekä WHO:lle, joten tähän mennessä työnkuva on ollut varsin monipuolinen. Monen näköistä on siis tullut tehtyä, ja tällä hetkellä viihdyn erinomaisesti Tukesissa – työllistäähän Tukes tällä varsin monta toksikologiakin.

9. Mitä harrastat?

Minulla on kolme harrastusta – tai ainakin niin ajattelen. Jalkapallo sen moninaisessa muodossaan, amerikkalaiset moottoripyörät teemalla ”sitä parempi mitä vanhempi” ja sitten sesonkiluonteisena puutarhan ja kasvihuoneiden kanssa touhuaminen. Puutarhan hoidossa suurin haasteeni on saada jättisipulit kukoistamaan ja joulukuussa on jo jättisipulien siementen idättäminenkin ajankohtaista.

10. Terveiset toksikologilehden lukijoille?

Monen näköiset ja kokoiset muutokset puhaltavat niin Suomessa kuin maailmanlaajuisestikin – vaikutuksettomaksi muutoksille eivät jää myöskään toksikologien ammattikunta. Asettakaamme tavoitteeksi, että olemme mukana ohjaamassa niitä muutoksen tuulia, jotka koskevat ammattikuntaamme sen sijaan että vain ajelehtisimme muutosten vietävänä. Tehtävää siis on!

Tähän voisi ottaa pätkän kanadalaisen muusikon Neil Youngin 70-luvun hitistä Heart of gold eli tällä otteella.

I want to live,

I want to give

I've been a miner for a heart of gold.

It's these expressions

I never give

That keep me searching for a heart of gold.

TOXICOLOGY "DOWN UNDER"; LYHYT KATSAUS AUSTRALIAN TOKSIKOLOGIAAN

Matti Lang, emeritusprofessori

Taista: Toimin Australian "National Research Centre for Environmental Toxicology" (EnTox) (<https://qaehs.centre.uq.edu.au/>) tutkimuskeskuksen johtajana vuosina 2009-2017. Tänä aikana Entoxista kehittyi keskeinen toimija Australian toksikologiassa; koulutuksessa, tutkimuksessa ja riskinarvioinnissa. Organisaationa Entox oli itsenäinen tutkimuskeskus osana Queenslandin Yliopistoa, joka harjoitti laajaa yhteistyössä Queensland Healthin (Osavaltion Terveyssektorista vastaava viranomainen) kanssa. Paikallisen ja osavaltiotasoisien toiminnan lisäksi, Entoxilla oli runsaasti kansallisen tason hankkeita sekä laajaa kansainvälistä yhteistyötä mm. Kiinaan ja muihin Kaukoidän valtioihin, Eurooppaan ja Yhdysvaltoihin. Henkilökuntaa, mukaan lukien jatko- opiskelijat ja vierailevat tutkijat oli parhaimmillaan n. 100. Ja budjetti n. 5 milj \$AUD/vuosi. Lähtöni jälkeen Entox liitettiin kiinteäksi osaksi Yliopiston terveystieteellistä tiedekuntaa nimellä "Queensland Alliance for Environmental Health Sciences" eli (QAEHS) ja on sen jälkeen keskittänyt resurssinsa lähinnä kemialliseen analytiikkaan ja ympäristön monitorointiin.

Australian toksikologian haasteet liittyvät voittopuolisesti ympäristöön ja ravintoon johtuen maan elinkeinorakenteesta. Mm. kaivosteollisuudella, energiantuotannolla ja agrobusinessillä on merkittäviä haasteita, samoin kuin vesihuollolla (vesiteollisuus).

Johtuen valtavan maan ainutlaatuisista ekosysteemeistä, ja ilmastosta, erityisiä ympäristötoksikologisia ja ympäristöterveyden tutkimusohjelmia kehitettiin mm. Suuren Valliriutan (Great Barrier Reef), rannikkovesien, suistoalueiden ja talousveden ja kaivosyhdyskuntien tilan monitoroimiseksi.

Vuosien 2009-2011 aikana organisoimme Entoxin toiminnan viideksi eri tutkimusohjelmaksi käsittäen 1) Analyttisen Toksikologian; 2) Ekotoksikologian; 3) Mekanistisen Toksikologian; 4) Solupohjaisten toksisuustestien kehittämisen ja; 5) Riskin arvioinnin.

Kullakin ohjelmalla oli johtajansa ja ohjelmat/ ryhmät tekivät yhteistyötä tilanteen ja tarpeen mukaan.



Analyttinen ohjelma oli kaikkein laajin käsittäen orgaanisten ja epäorgaanisten yhdisteiden analysointia maaperästä, vesistä, ilmasta, biologisista näytteistä, kuten ravintoaineista tai ravintoketjuista jne. Tutkimuksen kohteita ja yhdisteryhmiä oli lukuisia kuten raskasmetallijäämät kaivosyhdyskunnissa, pohjavesissä tai ravintoaineissa, torjunta- aineiden pitoisuudet ja kulkeutuminen pohjavesissä ja ekosysteemeissä mm. Suurella valliriutalla, metsäpalojen vaikutukset kemikaalien syntyyn ja kulkeutumiseen, Huumejäämät yhdyskunta/ jätevesissä jne.

Ekotoksikologinen ohjelma tutki mm. Raskasmetallien, torjunta-aineiden ja muiden toksisten yhdisteiden kulkeutumista ja rikastumista pohjavesissä, ravintoketjuissa ja eräissä uhanalaisissa lajeissa. Mekaaninen toksikologia (Allekirjoittaneen tutkimusryhmä) keskittyi solu- ja molekyyli-tason toksisuusmekanismien selvittämiseen, erityisesti solun suojaimekanismien toiminnan selvittämiseen. Ryhmäni teki kiinteää yhteistyötä Prof. Beate Escherin kanssa solutestien kehittämisessä (Professori Escher siirtyi vähän ennen minun lähtöäni Leptzigin yliopiston Ympäristöterveyden professoriksi ja laitoksen esimieheksi). Riskinarviointi ryhmän työ keskittyi lähinnä kaivosyhdyskuntien raskasmetalliyhdisteiden pitoisuuksien altistumisen ja terveysriskien selvittelyyn.

KÄRKIHANKKEITA JA MERKITTÄVIMPIÄ HAVAINTOJA:

Great Barrier Reef kemikaalien kaukokulkeutuminen; Suurta valliriuttua on yleisesti pidetty puhtaana "luonnon ihmeenä", mutta tutkimustemme perusteella, se altistuu Queenslandin maataloudesta peräisin oleville kemikaaleille, joka osaltaan voi selittää valliriutan ainutlaatuisen elimistön tuhoutumisen.

Jätevesien huumejäämät; kehitimme mm. passiivisiin keräimiin perustuvan monitorointijärjestelmän, jolla seurattiin huumeiden käyttöä ja alkuperää.

Lentotukikohtien ja lentokenttien palontorjunta aineiden PBrB ja PCB:n leviäminen pohjavesiin. Osoitimme, että useissa Australian lentotukikohdissa ja niiden lähiympäristössä oli merkittäviä ongelmia palontorjunta- aineiden jäämien kanssa.

Torjunta- aineiden epäpuhtaudet; osoitimme, että useissa kaupallisissa ja Australiassa yleisessä käytössä olevissa hyönteis- ja kasvintorjunta-aineissa, oli moninkertaisia määriä epäpuhtauksia (10-100 kertaisia) sallittuihin määriin verraten. Tuloksemme olivat sitten pohjana useille oikeusprosesseille mm. USA:ssa ja Australiassa.

Vesi laitosten puhdistusprosessin seuranta ja arviointi bioassaylla; osoitimme solupohjaisten testien käyttökelpoisuuden bioaktiivisten yhdisteiden monitoroinnissa yhdyskuntaveden puhdistusprosessissa.

Raskasmetallijäämät kaivosyhdyskunnissa; teimme Yhteistyötä mm. Länsi- Australian ja Queenslandin kaivosyhdyskuntien kanssa raskasmetallien kulkeutumisen ja pitoisuuksien monitoroinnissa.

Toksikologian ja ympäristöterveyden asiantuntijoiden koulutus; koulutus oli lähinnä PhD tasoisen jatkokoulutuksen järjestämistä sekä riskinarviointikurssien järjestämistä teollisuustoksikologeille.

YLEISIÄ HAVAINTOJA AUSTRALIAN TOKSIKOLOGIASTA/YMPÄRISTÖTOKSIKOLOGIASTA JA YMPÄRISTÖTERVEYSTIETEISTÄ:

Historiallisesti tämän alan koulutus- ja tutkimustoimintaa on Australiassa vaatimattomasti resursoitu, ja ympäristön valvonta monelta osin retuperällä. Käsitykseni on että Ausseissa ollaan "Kymmeniä Vuosia" Eurooppaa jäljessä - valitettavasti. Tämä saattaa osittain johtua maan valtavasta koosta (Lahes Kiinan kokoinen) ja siitä, että se on suureksi osaksi asumatonta (n. 23 milj. Asukasta, joista suurin osa asuu muutamassa suurimmassa kaupungissa rannikolla).

Kollegani, RMIT:n (Royal Melbourne Institute of Technology) Toksikologian Professori, Jorma Ahokas aikoinaan loi toksikologian koulutusohjelman Australiaan, joka kuitenkin kuihtui resurssien ja kiinnostuksen puutteeseen. Monet Australiassa toimivat toksikologit (Esim teollisuudessa tai terveyshallinnossa) ovatkin rekrytoitu ulkomailta.

Ongelmalliseksi ympäristön tilan monitoroinnin, ja ympäristöterveyden riskitekijöiden arvioinnin tekee se, että esim. kemikaalien (torjunta- aineet, raskasmetallit ym.) päästöjen valvonta ja raportointi on käyttäjien ja tuottajien (esim. Agrobusiness, kaivos ja kemian teollisuus) vastuulla eikä ole olemassa mitään hyvin resursoitua, riippumatonta tahoa, joka valvoo, että päästörajoituksia noudatetaan.

Niiden kahdeksan vuoden aikana, jolloin toimin Entoxin johtajana, laitoksemme "otti" itselleen kasvavassa määrin tällaisen "valvojan elimen" roolin, johon monella taholla oltiin varsin tyytyväisiä. Tällaiseen itsehankittuun rooliin sisältyi kuitenkin se perusongelma, että toimintamme oli suurimmaksi osaksi rahoitettu lyhytaikaisella "pehmeällä" rahalla, jolloin pitkäaikaisilla hankkeilla ei ollut jatkuvuutta.

Esitinkin vähän ennen Suomeen paluutani että, ottaen huomioon huomattavat ympäristöongelmat ja maan jälkeen jääneisyys Ympäristöterveyden alalla, Australian olisi välttämättä perustettava "Australian Institute for Environmental Health Sciences"; riippumaton, hyvin resursoitu tutkimuskeskus, jonka perustana voisivat olla kehittämämme tutkimusohjelmat. Reaktiot ehdotukseeni akateemisella ja terveyssektorilla vaihtelivat "kohteliaan viileästä - välinpitämättömään", voi vain arvella miksi.

OLIGONUKLEOTIDI-POHJAISTEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TURVALLISUUS

Enni-Kaisa Mustonen, FM (toksikologia)

LYHENNELMÄ PRO GRADU OPINNÄYTETYÖSTÄ

Oligonukleotidi-pohjaisiin lääkevalmisteisiin kuuluvat antisense-oligonukleotidit, siRNA:t (short interfering RNAs) ja aptameerit. Yksijuosteiset antisense-oligonukleotidit ja kaksijuosteiset siRNA:t sitoutuvat niiden komplementaariseen mRNA:han estäen mRNA:n translaation. Aptameerit puolestaan laskostuvat 3D-rakenteeseen ja sitoutuvat kohdeproteiiniin muuntaen kohdeproteiinin toimintaa. Oligonukleotidi-pohjaisia lääkevalmisteita voidaanakin käyttää sellaisten sairauksien hoidossa, joissa geenien ilmentymisen muuttaminen on tarpeellista. Niiden kehitys on lisääntynyt merkittävästi ja useita valmisteita onkin jo kliinisessä vaiheessa. Oligonukleotidejä on tutkittu mm. syövän, Duchennen lihasdystrofian, Crohnin taudin ja silmänpohjan ikärappeuman hoitoon. Laajasta tutkimuksesta huolimatta vain kolme oligonukleotidi-pohjaista lääkevalmistetta on saanut myyntiluvan joko Euroopassa tai USA:ssa (Vitravene, Macugen, Kynamro). Yksi mahdollinen syy tähän on non-kliinisissä tutkimuksissa havaitut lukuisat haittavaikutukset, kuten immuunijärjestelmän stimulointi, munuais- ja maksavaikutukset, vuotoajan piteneminen sekä hematologiset muutokset. Yleensä nämä haitat liittyvät oligonukleotidien kemiallisiin muunnelmiin, joita on tehty biologisen stabiilisuuden parantamiseksi. Oligonukleotideillä on sekä kemiallisten että biologisten lääkevalmisteiden ominaisuuksia; valmistus tapahtuu synteettisesti, mutta esimerkiksi farmakokineettiset ominaisuudet ja laji-spesifisyys muistuttavat biologisia lääkevalmisteita. Tämä aiheuttaa haasteita non-kliiniseen testausstrategiaan.

Tutkimuksessa kerättiin ja analysoitiin tietoa oligonukleotidi-pohjaisten lääkevalmisteiden non-kliinisestä turvallisuudesta, sekä arvioitiin nykyisten non-kliinisten ohjeistojen soveltuvuutta ja mahdollista tarvetta täydentäville suosituksille. Lisäksi tutkimuksessa selvitettiin minkälaisia non-kliinisiä tutkimuksia oligonukleotidi-pohjaisille lääkevalmisteille on tehty, eläinmallien saatavuutta ja toimivuutta sekä toksikologisia löydöksiä ja niiden ennustavuutta.

Materiaaleina toimivat FDA:n (US Food and Drug Administration) ja EMA:n (European Medicines Agency) julkiset arviointiraportit, pakkausselosteet sekä EMA:n arviointiraportit. Tiedot anonymisoitiin,

jotta salassa pidettäviä tietoja ei tulisi julki. Tutkimus tehtiin analysoimalla kerättyjä tietoja. Data esitettiin sekä ryhmätasolla että suhteellisina osuuksina.

Oligonukleotidi-pohjaisten lääkevalmisteiden non-kliiniset tutkimukset noudattivat tyypillistä lääkevalmisteiden testausstrategiaa, koostuen farmakodynaamisista, farmakokineettisistä ja toksikologisista tutkimuksista.

Sairauksien koe-eläinmalleja käytettiin pääasiassa farmakodynaamisissa tutkimuksissa. Ainoastaan pieni osa farmakokineettisistä tai toksikologisista tutkimuksista hyödynsivät näitä malleja. Kaikki koe-eläinmallit eivät kuitenkaan kuvanneet sairautta täysin samalla tavalla kuin sairaus ihmisissä ilmenee. Sairaus koe-eläinmalleissa saattoi olla vähemmän vakava tai taudin eteneminen oli erilainen. Lisäksi kaikissa koe-eläinmalleissa sairauden hoidon kannalta oleellisia päätepisteitä ei saavutettu. Koe-eläinmallien kehittäminen olisi tärkeää, sillä tehoon liittyvät asiat ovat olleet yksi syy oligonukleotidi-pohjaisten lääkevalmisteiden myyntilupien hylkäämisille

Oligonukleotideillä on pääasiassa samankaltainen farmakokineettinen profiili. Oligonukleotidit jakaantuvat plasmasta nopeasti kudoksiin, jonka jälkeen ne eliminoituvat elimistöstä hitaasti. Eliminaatio tapahtuu nukleaasientsyymimetabolian ja munuaiserytyksen kautta. Eroja eliminaatioajoissa kuitenkin ilmenee johtuen kemiallisista muunnelmista oligonukleotidien rakenteessa ja mahdollisten kuljetinvälineiden käytöstä.

Tässä tutkimuksessa analysoitujen oligonukleotidi-pohjaisten lääkevalmisteiden haittavaikutukset olivat pääasiassa samanlaisia kuin julkaistussa kirjallisuudessa koostuen maksa-, munuais- ja immuunijärjestelmän vaikutuksista, hematologisista muutoksista ja vuotoajan pitenemisestä. Lajien välisiä eroja oli myös havaittavissa.

Oligonukleotidi-pohjaisten lääkevalmisteiden tutkimukset pääasiassa täyttivät EMA:n ohjeistojen vaatimukset. Poikkeuksia kuitenkin esiintyi, erityisesti immunotoksisuuteen liittyvissä tutkimuksissa. Erityisiä immunotoksisuustutkimuksia ei ollut tehty kaikissa tapauksissa, vaikka yleisissä non-kliinisissä toksisuustutkimuksissa havaittiin lähes kaikkien oligonukleotidi-pohjaisten lääkevalmisteiden kohdalla immuunijärjestelmään liittyviä vaikutuksia. Lisäksi kun erilaisia lisätutkimuksia oli joidenkin valmisteiden kohdalla tehty, olivat tulokset yleensä negatiivisia. Tämän vuoksi oligonukleotidien immunotoksisuuden testausstrategiassa voisi mahdollisesti olla kehitettävää. Testausstrategiaa suunniteltaessa ja sopivaa lisätestiä valitessa voisi olla kannattavaa hyödyntää tietoa oligonukleotidien immuunijärjestelmän vaikutusmekanismeista. Tiedetään, että tietyt kemialliset osat oligonukleotidien rakenteissa sitoutuvat

TLR-reseptoreihin (Toll-like receptors), mikä johtaa auttaja-T-solujen aktivoitumiseen ja sytokiinien vapautumiseen. Testausstrategian parantamisen tärkeyttä korostaa myös se, että immunologiset haittavaikutukset ovat olleet yksi syy oligonukleotidi-pohjaisen lääkevalmisteen myyntiluvan hylkäämiselle. Relevanttien mekanismipohjaisten immunotoksisuustutkimusten kehittäminen ja siten testausstrategian selkeyttäminen voisi mahdollisesti parantaa oligonukleotidi-pohjaisten lääkevalmisteiden turvallisuutta.

Oligonukleotidi-pohjaisilla lääkevalmisteilla on samankaltainen toksisuusprofiili, koostuen haittavaikutuksista, jotka liittyvät maksaan, munuaisiin, verisoluihin, veren hyytymiseen ja immuunijärjestelmään. Oligonukleotidi-pohjaisilla lääkevalmisteilla on sekä kemiallisten että biologisten lääkevalmisteiden ominaisuuksia. Tämä aiheuttaa ongelmia non-kliiniseen testausstrategiaan, sillä se on erilainen kemiallisilla kuin biologisilla valmisteilla. Pääasiassa oligonukleotideilla suoritetut non-kliiniset tutkimukset noudattivat EMA:n ohjeistojen vaatimuksia, mutta erityisesti immunotoksisuuden testauksessa voisi olla kehitettävää tulevaisuudessa.

ROLE OF PLACENTA IN FETAL TOXICITY OF CHEMICALS

Jenni Repo, FM (toxicology)

University of Eastern Finland, Faculty of Health Sciences / School of Pharmacy

DISSERTATION

ABSTRACT

Placental function is important for the growth and development of the fetus. Any disturbance to the normal function of the placenta will obviously harm the fetus. Exposure to certain chemicals, such as alcohol, tobacco and to some food toxins may be reduced by choice, but exposure to many other chemicals is unavoidable.

The function of placenta and fetal exposure cannot be studied by exposing pregnant women to harmful chemicals; other approaches have to be used. The structure and function of animal placentas are very different from their human counterpart, and thus animal placentas are not good models for predicting effects in human placenta. In Finland, human placenta is considered as a biological waste after the birth of the baby; it can be used for research purposes if the mother consents to donate her placenta. The ultimate aim of this project was to evaluate fetal exposure to ethanol and nicotine and the molecular mechanisms related to these compounds by using human placental models. In addition, the effect of ethanol on the transfer of other toxic compounds through human placenta was studied. As models, a human placental trophoblastic cancer cell line BeWo, human placental perfusion and human placental villous explant cultures were used. In human placental perfusion, the newly born placenta remains functional with separate medium circulations under *ex vivo* conditions. In this work, human placental first trimester and full-term villous explants were cultured. Structures of human placental villi were isolated, cultured and exposed to the compounds being evaluated. In addition, to develop the method further, it was assessed whether glucose consumption and lactate dehydrogenase (LDH) release would be feasible ways to monitor the viability of the explants. In human placental perfusion, nicotine (15 μM) and ethanol (2%) passed easily through placenta. Ethanol did not affect the transfer of nicotine ($n=5$) nor of the food carcinogens PhIP (2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo(4,5-b)pyridine, $n=4$) or NDMA (N-nitrosodimethyl-amine, $n=5$). The combination of ethanol and nicotine increased the levels of reactive oxygen species (ROS) in BeWo cells statistically significantly more than ethanol or

nicotine alone ($p < 0.01$, $n = 4$). In BeWo cells, nicotine also increased the expression of the endoplasmic reticulum (ER) -stress associated protein GRP78/BiP ($p < 0.05$, $n = 4$). To confirm the effects of nicotine and ethanol on human placental primary tissue, a term human placental villous explant culture was set-up and developed further by analyzing the viability of explants. LDH release was clearly a better viability marker than glucose consumption. The studied compounds i.e. ethanol, nicotine and their combination increased by over 1.5 fold the expression of GRP78/BiP in both term and early human placental villous explants. However, the difference was statistically significant only in term explants and after ethanol treatment ($p < 0.01$, $n = 5$). Thus, oxidative and ER stress were detected in BeWo cells and placental explants. These results show for the first time that ethanol and/or nicotine cause both oxidative and ER stress in human placenta.

UUSIA MENETELMIÄ YMPÄRISTÖKEMIKAALIEN BIOKERTYMISEN MITTAAMISEEN JÄRVIEN RAVINTOVERKOISSA

Kaisa Figueiredo, FM (biologia, ekotoksikologia)

Itä-Suomen yliopisto

VÄITÖS

Filosofian maisteri Kaisa Figueiredon väitöstutkimuksen tulokset osoittavat matemaattisten mallien olevan hyödyllisiä, kun ennustetaan ympäristökemikaalien kertymistä eliöihin ravintoverkon eri tasoilla sekä arvioidaan niiden ympäristökohtaloa. Mallien ohella erilaiset passiivinäytteenottimet on myös havaittu tarpeellisiksi työvälineiksi ympäristön PCB-pitoisuuksien mittaamiseksi sekä ravintoverkossa tapahtuvan kertymisen arvioimiseksi. Menetelmiä ja tuloksia voidaan käyttää riskinarvioinnin pohjaksi viranomaistyössä sekä myös saastuneiden sedimenttien ja ympäristön kunnostustoimenpiteitä pohdittaessa.



Kernaalanjärvi Hämeen Janakkalassa tunnettiin jo 1980-luvulla eräänä Suomen saastuneimmista järvistä. Poikkeuksellisen korkeat PCB-pitoisuudet havaittiin vuonna 1985 silloisen vesihallituksen seurantatutkimuksessa. PCB on peräisin Tervakoskella sijaitsevasta silloisen Enso-Gutzeit Oy:n erikoispaperitehtaasta ja sen kertymistä kaloihin on seurattu Tervakoski Oy:n velvoitetarkkailuna vuodesta 1986 alkaen. Tämän väitöstutkimuksen myötä havaittiin, että tutkimuksen kohteena olevan Kernaalanjärven kaloissa PCB-yhdisteiden pitoisuus on edelleen hyvin korkea. PCB:tä löytyi kaikista tutkituista eliöistä, selkärangattomista, vesikasveista, kaloista ja jopa kalasäскеstä, joka käytti järven kalaa ravintonaan. Kalojen PCB-pitoisuudet olivat pitoisuustasoiltaan sama luokkaa kuin Itämeren lohet, taimenet ja isot silakat, joiden käyttöä ravintona on suositeltu rajoitettavaksi. PCB-pitoisuudet ylittivät lainsäädännössä asetetun enimmäispitoisuusrajan suurella osalla kaloista, ja löydökset johtivat rajoitettuihin kalansyöntisuosituksiin hauen ja ahvenen osalta.

Tämän väitöskirjatyön tarkoituksena oli kehittää uusia ja päivittää vanhoja menetelmiä ympäristömyrkköjen, tässä tapauksessa PCB-yhdisteiden biokertymisen mittaamiseksi. Menetelminä on käytetty perinteisen pitoisuusanalyysin ohella matemaattista mallintamista sekä passiivisia

näytteenottimia. Näiden menetelmien avulla voidaan vähentää varsinaista näytteenottoa, joka on usein hyvin hankalaa, kallista ja aikaa vievää. Esimerkiksi vedestä pystytään passiivisten näytteenottimien avulla määrittämään vierasainepitoisuudet tarkemmin kuin perinteisellä näytteenotolla. Kernaalanjärvi on ollut tämän tutkimuksen kannalta tärkeä tutkimus- ja mallijärvi, mutta tuloksia ja menetelmiä voidaan käyttää hyväksi muissakin järvissä ja eliöyhteisöissä, ja myös muihin ja biokertyviin pysyviin orgaanisiin yhdisteisiin.

Yhteystiedot:

Kaisa Figueiredo

kaisa.figueiredo@uef.fi

040 5722601

KOHONNEISTA METALLIPITOISUUKSISTA EI VÄLITÖNTÄ HAITTAA ELIÖILLE KAIVOSTEN ALAPUOLISISSA VESISTÖISSÄ

Kristiina Väänänen, FM (biologia, ekotoksikologia)

Itä-Suomen yliopisto

VÄITÖS

Kaivosteollisuuden alajuoksulla olevissa suomalaisissa järvissä havaittiin kohonneita metallipitoisuuksia sekä vedessä että pohjasedimentissä. Kevättalvella kaivosteollisuuden aiheuttamat haitat olivat suurimmat: vedet olivat happamia

ja vähähappisia, ja liuenneiden metallien pitoisuudet olivat

korkeimmillaan. Riskinarviointimallien perusteella mahdollisesti

haitallisia biosaatavia metallipitoisuuksia havaittiin nikkelin, kuparin ja sinkin osalta.

Laboratoriokokeiden perusteella metallikuormitus ei kuitenkaan aiheuta välitöntä riskiä näissä

vesistöissä, mutta metallikuormitus sekä vesien happamuus ja vähähappisuus voivat olla haitallisia pitkällä aikavälillä.

Filosofian maisteri Kristiina Väänänen tutkimuksen tavoitteena oli selvittää suomalaisten, kaivoksen alapuolisten vesistöjen metallikuormitusta sekä metallien haitallisuutta. Lisäksi tavoitteena oli tutkia erilaisten riskinarviointimenetelmien käytettävyyttä suomalaisissa oloissa sekä vuodenaikaisvaihtelun mahdollisia vaikutuksia metallien haitallisuuteen. Tutkimuksessa otettiin näytteitä neljästä kaivosten alajuoksulla sijaitsevasta vesistöstä (Pyhäjärven Kirkkoselkä ja Junttiselkä, Laakajärvi sekä Sysmäjärvi). Suomalaiset vedet ovat kansainvälisesti vertailtuna pehmeitä ja niiden orgaanisen aineksen määrä on suuri. Molemmat näistä tekijöistä vaikuttavat metallien haitallisuuteen, joten muualla Euroopassa käytettävät metallien haitallisuutta arvioivat menetelmät eivät ole välttämättä suoraan käyttökelpoisia suomalaisissa olosuhteissa. Suomessa noudatetaan Euroopan Unionin vesipuitedirektiiviin perustuvia raja-arvoja, jotka on asetettu vain neljälle metallille. Euroopan Unioni ei ole asettanut pitoisuusrajoja sedimentin metallipitoisuuksille ja tämän tutkimuksen osatavoitteena olikin tuoda lisätietoa sedimentin laadun arviointiin.



Metallipitoisuuksien lisäksi järvistä tutkittiin veden ja sedimentin ominaisuuksia kuvaavia parametreja ja analysoitiin järvien eliöstön metallipitoisuuksia sekä eliöyhteisöjen rakennetta. Vuodenaikaisvaihtelun vaikutuksia metallien haitallisuuteen tutkittiin ottamalla näytteet kahtena vuodenaikana, huhtikuussa ja lokakuussa. Huhtikuussa järvivedet olivat voimakkaasti kerrostuneita ja järvissä oli paksu jääkerros. Lokakuussa näytteet otettiin vesien täyskierron jälkeen, jolloin vesimassa on sekoittunut. Tutkimus on toteutettu Itä-Suomen yliopistossa, Ympäristö- ja biotieteiden laitoksella (Akvaattisen ekotoksikologian tutkimusryhmä, Joensuu), yhteistyössä Geologisen tutkimuskeskuksen (GTK), Suomen ympäristökeskuksen (SYKE) sekä Shanghai Universityn kanssa.

Yhteystiedot:

Kristiina Väänänen

kristiina.vaananen@uef.fi

040 7039038

TOXICOLOGY IN PROMOTING OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL SAFETY

The Annual Meeting and Symposium of Finnish Society of Toxicology



17.4.2018

House of Science and Letters (Tieteiden talo), Helsinki

Detailed program will be announced later

HAVAINTOJA EUROTOX2017-KONGRESSISTA BRATISLAVASSA

Jouko Tuomisto

Eurotox-kongressi on vuosittain järjestettävä toksikologian kokous, joita on tässä muodossa järjestetty vuodesta 1990. Sitä ennen oli vuodesta 1963 henkilöjäsenyyteen perustuvan European Society of Toxicologyn (EST) kongresseja, mm. Kuopiossa 1985. Kun eri maissa perustettiin toksikologiyhdistyksiä, nämä muodostivat ensin Federation of European Societies of Toxicology -yläjärjestön, ja sittemmin tämä muodosti yhdessä EST:n kanssa Eurotoxin vuonna 1989.

Tämän vuoden kongressi Bratislavassa, Slovakiassa pidettiin 10.–13.9.2017. Siihen osallistui noin 1200 toksikologia, jota on pidettävä hyvänä määränä, kun ottaa huomioon, että toksikologia on useissa Euroopan maissa ollut supistusten kohteena, vaikka sitä tarvittaisiin enemmän kuin koskaan. Abstrakteja oli lähetetty lähes 900. Suomesta oli hyvin vähän osanottajia, vaikka kongressi on vuonna 2019 Helsingissä. Näistäkin osanottajista useat olivat kansainvälisiä Euroopan kemikaaliviraston ECHA:n tutkijoita, kuten ainoa ”suomalainen” varsinainen toksikologiesitelmöitsijä David Bell. Oikeasti suomalainen esitelmöitsijä oli ”säteilytoksikologi” Jukka Juutilainen. Vuoden 2019 kongressin puuhamiehet Kai Savolainen ja Jyrki Liesivuori olivat sentään paikalla.

Esitän ohessa katsauksen niihin esityksiin, jotka kävin kuuntelemassa. Toivon siitä olevan hyötyä alan harrastajille. Jos löytyy virheitä jonkun omalta bravuurialueelta, niin pliiis ilmoittakaa, korjataan.

Keynote-luento Philip Steven Low

Avajaisten jälkeen sunnuntaina 10.9. oli ensimmäinen keynote-luento **Beyond non-human animals: Human based research**. Sen piti **Philip Steven Low**, tutkija ja yrittäjä Neurovigil-yhtiöstä Kaliforniasta. Hän on kehittänyt langattoman aivojen rekisteröintilaitteiston, jolla voidaan seurata yhtäaikaan useita eri sähköisiä aivojen parametreja non-invasiivisesti pään ulkopuolisilla pienikokoisilla antureilla. Sitä voidaan käyttää mm. lääkekehityksessä ja se on joustava, koska sitä voidaan käyttää myös kotona toisin kuin entisiä monia johtoja ja antureita sisältäviä hankalia laitteita, joita on esim. unen analysointiin. Tekijä on ollut yhteistyössä mm. edesmenneen biokemisti Francis Crickin (DNA!!) ja fyysikko Stephen Hawkingin (liikuntakyvytön lihassairauspotilas) kanssa ja rekisteröinyt Hawkingin kuvittelemien raajaliikkeiden impulseja aivoissa, ja tullut hänen ja erään toisen potilaan kanssa

tulokseen, että aivoissa responssit ovat tallessa, vaikka raajat eivät liiku. Näitä voidaan käyttää hyödyksi kommunikoinnissa. Laitteistoa voidaan käyttää myös eläimillä, mm. hän oli todennut, että peipponen harjoittelee laulua unissaan. Esitys oli hiukan markkinahenkinen (muistutti vähän Elon Muskin sähköautopuheita), ja puhuja tuntui vakuuttuneelta siitä, että uudet mittaustavat mullistavat diagnostiikan, erityisesti Alzheimerin taudin, parkinsonismin ja epilepsian varhaisdiagnostiikan jo ennen merkittävien kliinisten oireiden puhkeamista. Myös mm. autismile ja krooniselle fatigue -syndroomalle löytyi tyypillinen tietokoneanalysoitava profiili. Skitsofreniassa on huomattavaa unettomuutta, depressiossa heräilemisiä aamuyöstä. Parkinsonismissa ei ole normaalia lihasrelaksaatiota REM-unen aikana. Hiirillä lymfakierto tehostuu unen aikana, haitallisten aineiden poistomekanismi? Erityistä painoa puhuja antoi sille, että koe-eläinten nykyisen kaltaisesta käytöstä voidaan luopua kehitettyjen alkujaan ihmisen tutkimiseen suunniteltujen laitteiden avulla. Hän piti selvänä, että eläimillä on sellainen tietoisuus ja tunteet, joiden takia niiden käyttö epäluotettaviin kokeisiin ei ole oikeutettua. Saas nähdä. Jos systeemi toimii eläimillä, voi olla, että mm. invasiivisista aivotutkimuksista tosiaan voidaan luopua, eniten tämä varmaan vaikuttaisi apinoilla tehtäviin aivotutkimuksiin, jotka tosin eivät ole epäluotettavia, ne ovat niin vaikeita teknisesti, että tekijöinä on vain huippulaboratorioita. Mutta eettisiä ongelmia on sitä enemmän.

Keynote-luennon maanantaiamuna piti kemisti **Robert Mistrík** HighChem Ltd-yhtiöstä

Bratislavasta aiheenaan **The growing analytical fallacy**. Hän totesi, että Tonavan vedessä on noin 8000 komponenttia, useimmat tuntemattomia. Kuinka on mahdollista, että niitä ei kyetä analysoimaan, kun avaruudesta kyetään analysoimaan satoja aineita? Päämetodeja tunnistamiseen on kaksi, NMR on hyvin spesifinen suora rakenteentunnistusmenetelmä mutta ei kovin herkkä, massaspektrometria on herkkä, mutta sillä on runsaasti muita ongelmia, koska tunnistaminen on epäsuoraa. Se on riippuvainen spektrikirjastoista, ja database on vielä pieni joskin kasvava, ja kehitys pienentää eroa NMR-menetelmään. Database-googlaaminen auttaa, mutta silti enintään 15 % aineista pystytään identifioimaan kompleksisesta biologisesta näytteestä, luultavasti pikemmin 5-6 %. LC-MS-kirjastot pieniä, GC-MS-kirjastot laajempia mutta silti liian pieniä.

Jos esimerkiksi halutaan verrata sairasta potilasta ja kontrollia, tarvitaan monia näytteitä ja tilastollista analyysiä. Tarvitaan suuria rakenneosien tietopankkeja, monista lähtöaineista tulee identtisiä ioneja, rakennetaan "precursor ion fingerprinting" (PIF), spektripuita, kvanttikemiaennusteita.

www.mzCloud.org

Ihmisnäytteet ovat erityisen ongelmallisia, "human metabolome" käsittää kaikki yhdisteet soluissa ja elimistössä, ja on vaikea tietää, mitkä ovat endogeenisiä, mitkä ulkoa saatuja. Hyvin vähän standardiaineita on saatavilla, tarvitaan paljon enemmän tietopankkeja (database), etenkin fragmentaatiotietopankkeja, 15 000 fragmentin kirjasto avoin (linkki edellä), vapaasti käytettävissä. Tietopankeissa on myös runsaasti virheitä. Ihmisen kemikaaleja standardeissa on hyvin rajallisesti. Monia yhdisteitä on syntetisoitu, mutta ei enää käytössä.

Datamäärät niin suuria, että tietokoneet eivät kykene käsittelemään. Pyritään alkuun käsittelemään hyvin yksikertaisia seoksia kuten selkäydinnestettä, silti pitää fraktioida. Ongelmaksi tulee silti aika (myös tietokoneaika), kun on liian monia fragmentteja. Se tekee myös analyysien käsittelystä ylipääsemättömän kallista.

SYMPOSIUM: MODES OF ACTION OF NON-GENOTOXIC CARCINOGENS.

Mirjam Luijten, RIVM, Hollanti: **A mechanism-based testing strategy to identify non-genotoxic carcinogens.** Erona genotoksisista karsinogeneeneista ei ole yksinkertaisia menetelmiä osoittaa ei-genotoksisia karsinogeneeneja eikä ole hyväksytyjä menetelmiä korvata eläinkokeita. Porrastettua testisysteemiä on esitetty ja tarvitaan tietoa mekanismeista, ennen kuin menetelmiä voidaan parantaa. Yritys käyttää subkroonisia toksisuuskokeita ei ole osoittautunut kovin luotettavaksi. Mekanismin ymmärtäminen on kehityksen avain.

Colin Henderson, Dundee, Skotlanti: **Receptor-mediated non-genotoxic carcinogenesis in experimental models.** Monet ei-genotoksiset karsinogeenit aktivoivat jyrsiöillä androstaanireseptorin (CAR) tai pregnaani-X-reseptorin (PXR) ilmentymistä. Näiden merkitys ihmisellä on kiistanalainen. Tämän selvittämiseksi ryhmä on siirtänyt näiden reseptoreiden ihmisgeenin hiireen. Reseptorit näyttäisivät toimivan pääosin samalla tavalla kuin hiirenkin reseptorit, vaikka heikommin. Siten lajien erot eivät näyttäisi perustuvan reseptorien aktiivisuuteen, vaan ehkä niiden jälkeisiin tapahtumiin. Siitä huolimatta CAR-aktivaattorit saattavat olla ihmisellekin karsinogeenisia.

WORKSHOP: WHEN OMICS MEET REGULATIONS

Alan Boobis, Lontoo: Towards establishing a consistent set of criteria to assess the use of non-animal methods in regulatory decision making. Erilaisia eläinkokeita korvaavia kokeita on ahkerasti pyritty kehittämään, mutta työ on ollut koordinoimatonta ja tieteellisistä tarpeista lähtevää. ILSI ja HESI -järjestöt ovat järjestäneet puitteet menetelmien saamiseksi päätöksenteon tueksi ja mm. lähettäneet pyynnön tutkijoille esitellä omat tuloksensa verrattavaksi eläinkokeisiin. Yhtään ehdotusta ei saatu. On monia omics- ja vastaavia menetelmiä, mutta käytännössä mitään ei ole validoitu. Ehdotetaan, että metodeita arvioidaan suorituskyvyn, ennustuskyvyn ja hyödynnettävyyden näkökulmista, eikä pyritä nimenomaisten koe-eläinmenetelmien korvaamiseen.

Jim Bridges, Guildford, UK: Towards establishing a QWoE approach for integrating omics data with experimental animal and human data for regulatory decision purposes. Toistaiseksi ei ole mitään formaalista hyväksyttyä tapaa, jolla omics-dataa käytetään vaaran tai riskin arvioinnissa. Quantitative weight of evidence (QWoE) on yksi ehdotettu metodi tähän. Sillä tarkoitetaan hypoteesin testausta ottamalla kriittisesti painottaen huomioon kaikki käytettävissä olevat tutkimukset mukaan lukien omics-tutkimukset käyttäen ennakolta määriteltyjä, tieteellisesti perusteltuja luokiteltuja kriteereitä, jotka ottavat huomioon sekä laadun että relevanssin näytön voiman luonnehtimisessa. Ongelmia on useita, huono läpinäkyvyys ja yhtäpitävyys, pitkät viipeet käytännön säätelyyn, vaatimusten kohtaaminen. Termien väärinkäyttö johtaa vääristymiin ("weight of evidence" vaatii yhteisesti sovitun metodisen rakenteen). Eli määrittele hypoteesi, tee kirjallisuushaku, luokitele jokaisen paperin laatu, luokitele relevanssi, luokitele näytön vahvuus. Jokaiselle vaikutukselle oma yhteenvetotaulukko. Tutkimusmetodien luotettavuus keskeinen, usein aliarvioitu kysymys. Omics-tutkimusten soveltuvuus, annosvasteisuus, relevanssi. Kun omics ja non-omics verrataan, onko yhtäpitävyyttä? Hyvä ihmisdata on relevanteinta ja sitä painotetaan eniten, rottatuloksia painotetaan vähemmän, mutta koska haitat voivat riippua useiden elinten interaktioista, niitä painotetaan in vitro – tuloksia enemmän. Tulokset havainnollistetaan taulukoilla.

Kahdesta viimeisimmästä esityksestä sai kuvan, että eläinkokeiden korvaamisen tiellä on monenlaisia vaikeuksia, osa tieteellisiä, osa koordinoinnin puutteesta johtuvia, osa perustuu siihen, että eri tutkimusmenetelmillä on kerta kaikkiaan erilaiset tavoitteet, eikä niitä ole helppo valjastaa hallinnollisen päätöksenteon avuksi. Siksi valistunut pätevä ja ammattitaitoinen tutkijan päässä tapahtuva arvio on edelleen luotettavampi kuin formaalinen ja byrokraattinen erilaisten asioiden yhteenlaskuyritys.

Keynote-luento Louise Horsfall, Edinburgh: Hesi lecture synthetic biology tools in biology and toxicology. Geenimanipulaatio kehittyy evolutiivisesti, mutta eri palasten yhteensovittaminen voi johtaa revolutiiviseen kehitykseen. Kiertotaloudesta voi tulla esimerkki: jotkin mikrobit keräävät metalleja, ja jos niitä on runsaasti, ne tekevät niistä nanopartikkeleita. Nanohiukkasten ominaisuudet ovat vaikeasti ennustettavia, riskit vaikeita määrittää, työhön ei ole standardeja ja julkisuus voi olla kielteinen. Jos niitä tuotetaan biologisesti ja biologia ymmärretään, saadaan tasalaatuisempaa ja standardisoitavaa tavaraa, riskit on helpompi arvioida, voidaan saada uusia ominaisuuksia ja korvata entisiä. Esimerkkinä *Morganella*-bakteerit keräävät kuparia viskitislausjätteestä ensimmäisen tislauksen jälkeen ja tekevät siitä nanopartikkeleita. Muita vastaavia aineita voivat olla platina ja palladium, samassa mikrobissa voi olla useita näitä lähisukuisia metalleja käsitteleviä entsyymejä, niistä 7 spesifisiä platinalle, 7 palladiumille. Kontaminoituneista maista ja jätteistä ja jätevesistä voidaan kerätä As, Ni, Pb. Tekniset ongelmat ovat melko suoraviivaisia, hallinnolliset ongelmat aika haastavia. Kaikkiaan biologiaa aletaan käyttää uusien materiaalien rakentamiseen, mikä tarjoaa sekä suuria mahdollisuuksia että haasteita ja ne voivat vaatia uusia riskinarviointikeinoja.

SYMPOSIUM: BEYOND DATA SHARING - TOWARDS DATA TRANSPARENCY, MANAGEMENT, MINING AND APPLICATION TO PREDICTIVE SAFETY ASSESSMENT

Thomas Steger-Hartman, Bayer, Berliini: The IMI eTOX initiative – Data mining, read-across and predictive models for target evaluation and early drug candidate assessment. Teollisuuskin on jo huomannut, että eri firmoissa tehdystä tutkimuksesta ei synny kokonaisuutta, eivätkä tulokset ole hyödynnettävissä laajemmin edes omassa firmassa saati firmojen välillä, laajemmasta käytöstä puhumattakaan. Tämä koskee mm. in vivo toksisuustutkimuksia. Siksi 13 lääketehdasta, 11 akateemista partneria ja joukko pks-yrityksiä on muodostanut eTox datan, jossa osallistujat voivat käyttää hyödyksi yhteisiä kokemuksia. Ne näkivät välttämättömäksi, että järjestäjänä on riippumaton luotettava välimies (honest broker), joka saa dataa eri suunnista ja jalostaa sitä käytettävään muotoon. Tällä hetkellä tiedostossa on 1900 aineesta yli 8000 in vivo tutkimusta. Lisäksi siellä on in silico -malleja. Kysyin puhujalta, eikö kannattaisi harkita avoimen repositoryn luomista, jos saataisiin patenttilainsäädäntöä vastaava suoja datan tekijälle ja muut voisivat ostaa siltä lisenssejä tutkimuksiin. ”Firman mies” ei tietenkään ottanut tätä kuuleviin korviinsa, totesi vain, ettei ongelmaa millään patenttilainsäädännöllä pysty hoitamaan. EU-tasolla kannattaisi kyllä tällaista lainsäädäntöä harkita.

Philip Drew, Leicester, UK: Preclinical ontologies – A key feature for toxicity data exchange and mining. Tietokonemies, osoitti vaikeuksia datan keräämisessä tietopankkiin, jossa eToxin 8000 prekliinistä tutkimusta. Terminologia ei ole yhtenäinen; yksikertainen aine kuten glukoosi on hyvin monilla eri tavoilla julkaisuissa, jopa sama firma voi käyttää USAssa ja Euroopassa eri sanastoa. Tarvitaan aikaa vievä materiaalin editointi, joka voi johtaa kestävämpään työmäärään. Siksi eTox-projekti on kehittänyt Ontobrowser-työkalun auttamaan materiaalin editoinnissa. Työkalu on verkossa (<http://opensource.nibr.com/projects/ontobrowser/>).

Takashi Yamada, Tokio: Toxicity databases of chemical substances in Japan to improve in silico approaches for regulatory safety assessment. Toksisuustietokannat ovat välttämättömiä, kun parannetaan in silico-ennustettavuutta. (Q)SAR-tarkoituksiin on Japanissa kerätty mm: 12 000 kemikaalin Ames-tulokset ja luokiteltu kemikaalit luotettavuuden ja ennustavuuden perusteella kolmeen luokkaan, Class A 672 kpl, Class B 1085 kpl ja Class C >10000 kemikaalia. Dataa on jaettu, mm. Hazard evaluation support system HESS, support system for expert judgement. Mutta mahtaakohan Ames kattaa toksisuuden kentästä yhden promillen??

Richard Judson, US EPA, N. Carolina: Linking in vivo toxicity data to ToxCast/Tox21 in vitro assay data. Amerikkalaiset ohjelmat ovat tuottaneet in vitro dataa tuhansista kemikaaleista sadoilla eri metodeilla. Kineettisiä parametreja on osalle. In vivo -tiedostoja on lähinnä lääkkeitä ja pestisideistä. Mutta kuinka luotettavaa on in vivo data? In vivo yleensä konservatiivista, mitä sitten hyvin suuret annokset mittaavat? Anemiassa (joka on sentään helppo mitata) konkordanssi on 0.4-0.9 (eli huono). Kuinka hyvin in vitro -metodit kuvaavat vaikutusmekanismia? Ongelmia on monia, koeolosuhteiden vaihtelu, tilastollinen voima, raportointibias, havainnointibias, terminologian muuttuminen, datan analyysi, kirjoitusvirheet, eli ei ole täydellistä dataa verrattavaksi in vitro -tulosten kanssa. Toksikokinetiikka rajoittuu usein steady state -tilanteeseen. Monia tekniikoita, mallit voivat olla ab initio tai tilastollisia, kinetiikan epävarmuus rajoittaa tarkkuutta.

Manuel Pastor, Barcelona: Progress in in silico toxicity model development – Lessons learnt analysing complex toxicity data. eTox projekti on kerännyt suunnattoman määrän dataa, mutta se, mitä tarvitaan, on vertaileva toksisuuden luonnehtiminen isosta joukosta yhdisteitä. Normalisoinnin tarvetta kuvaa mm. se, että sukupuoli voidaan ilmoittaa tutkimuksissa seitsemällä eri tavalla. Muuntaminen/filterointi kuitenkin pienentää käytettävissä olevien tutkimusten määrää. Avoimia kysymyksiä ovat mm. multipelit mekanismit, toksikokinetiikan puuttuminen, epäspesifiset vaikutukset isoilla annoksilla. Tapoja, joilla profiileja tuotetaan, olisi varaa parantaa.

Koko tämä symposiumi osoitti vastaan sanomattomasti, että erilaisista lähtökohdista tehtyjen tutkimusten saattaminen samalle viivalle ja esim. kvantitatiivinen taulukointi (ja siihen perustuva riskien ”yhteenlasku” tai ”keskiarvon arviointi”) kohtaa tosielämässä uskomattoman suuria vaikeuksia. Jonkinlainen standardisointi, joka olisi pakko ottaa huomioon jo tutkimuksia suunniteltaessa, olisi välttämätön, mutta kuka sen tekisi ja mitä se vuorostaan tekisi innovatiivisuudelle? Elimistö taitaa olla vähän monimutkaisempi kuin kännykkä, jonka kehitystä voidaan standardeilla ratkaisevasti edistää. Ceterum censeo, ei tietokonepuolellakaan ole vielä päästy edes tuumamitoista eroon!!

SYMPOSIUM: TOXICOLOGY AND CELLULAR MECHANISMS OF ELECTROMAGNETIC FIELDS (EMF)

David McCormick, Chicago: **Two-year oncogenicity evaluations of cell phone radiofrequency radiation in Sprague-Dawley rats and B6C3F1 mice.** Radiotaajuisten kenttien syöpäepidemiologia on ristiriitaista, pääasiassa negatiivisia tuloksia. Lagorio & Roosli, *Bioelectromagnetics* 2014;35:79–90 saaneet pienen riskin kännykkäsäteilylle, OR 1.4. Eläinkokeet yleensä pieniä ja epäluotettavia. NTP on rahoittanut ison 3000 eläimen tutkimuksen ja hankkeelle jopa rakennettiin omat tilat. Esikokeiden jälkeen varsinaisessa 2 vuoden tutkimuksessa oli 100 eläimen ryhmät, 7 annostasoa. Hiirikokeissa ei mitään merkitseviä löydöksiä. Rottatutkimuksessa naarailla ei muutoksia, koirilla aivojen gliomat ja sydämen schwannomat koholla. Merkillinen löydös oli, että kontrollirottien elinaika oli lyhempi kuin säteilytettyjen, ei sekään tosin lyhentynyt historiallisiin kontrolleihin verrattuna. Eli pidentääkö kännykkä elinikää muutenkin kuin tekemällä ambulanssin kutsumisen nopeammaksi? Tutkimuksen johtopäätös: ei merkkejä genotoksisuudesta, ei selvää mekanismia, mutta ehkä pieni signaali mahdollisesta karsinogeenisuudesta, jonka takia kohtuullinen varovaisuus paikallaan. Koska etäisyyden lisäys pienentää altistusta nopeasti, laitteen pitämistä ihoa vasten ehkä syytä välttää.

Brahim Selmaoui, Ranska: **Effects of extremely low frequency (ELF) and radio-frequency (RF) on melatonin and cortisol, two markers of the circadian rhythms.** IARC on luokitellut ELF ja RF altistukset mahdollisesti syöpää aiheuttaviksi (luokka 2B). Jotkin syövät ja monet hermoston oireilut liittyvät vuorokausirytmien häiriöihin (esim. rintasyöpä). Melatoniini ja kortisoli ovat robusteja päivärytmien indikaattoreita. Päivänvalo estää melatoniinin eritystä. Sähkömagneettisille kentille altistuneet kuvaavat oireiksi mm. unihäiriöt, jonka takia kenttien yhteys vuorokausirytmiiin on kiinnostavaa. Tulokset ovat ELF:n osalta ristiriitaisia, RF:n suhteen ei ole saatu näyttöä vaikutuksista melatoniini- ja kortisolitasoihin.

Myrtil Simko, Östersund, Ruotsi: **EMF and the redox homeostasis: The link to cell activation processes.** Eri solutyypit näyttävät reagoivan eri tavoin sähkömagneettisiin kenttiin. Makrofageista ja monosyyteistä on näyttöä, että sähkömagneettiset kentät aktivoivat niitä. Siitä voi seurata redox-potentiaalin muutoksia ja oksidatiivista stressiä. Tämä voisi johtaa myös makrofagien fagosyyttiaktiivisuuden lisääntymiseen, jolloin tasapaino vapaiden radikaalien ja antioksidanttien välillä häiriintyy. Eri mekanismeilla tämä voisi johtaa haitallisiin vaikutuksiin, mutta toisaalta myös immuunisolujen aktivaatioon.

Maria Rosaria Scarfi, Napoli: **Adaptive response induced by non-ionizing radiation.** Solut ja eliöt voivat tulla resistenteiksi suurille annoksille säteilyä tai genotoksisia kemikaaleja, jos ne altistetaan ensin pienille annoksille. Tällaiset adaptiiviset vaikutukset riippuvat mm. annoksesta, annostiheydestä, ajasta pienen ja ison altistuksen välillä ja solusyklin vaiheesta. Ilmiön mekanismeja ei tunneta. Tutkimuksessa on pyritty estämään radiotaajuisella sähkömagneettisella säteilyllä myöhemmän kemikaalialtistuksen vaikutuksia, ja se suojasi mm. mitomysiini C:n toksisuudelta. Ei-ionisoiva säteily esti DNA-vauriota mutta vain mitoosivaiheessa.

Jukka Juutilainen, Kuopio: **Electromagnetic fields, genomic instability and the radical pair mechanism.** Alun perin säteilyllä osoitettu genomien epävakaus tarkoittaa vaikutusten näkymistä vasta useiden solunjakautumisten jälkeen ilman välittämiä geneettisiä DNA:n muutoksia. Ryhmä on osoittanut ilmiön myös viljellyissä neuroblastoomasoluissa 50 Hz, 100 μ T magneettikenttäaltistuksen jälkeen. Menadionin aiheuttamat mikrotumat lisääntyivät ELF-altistuksen jälkeen. Mekanismina voisi olla radikaaliparimekanismi, joka vaikuttaisi solusykliin, superoksiditasoihin ja p21 -proteiinitasoihin. Radikaaliparimekanismi vaikuttaa myös lintujen magneettiseen kompassiin, joka auttaa niitä suunnistamaan maan heikkojen magneettikenttien perusteella. Magneettikentät voisivat häiritä tätä mekanismia, joka liittyy myös kryptokromiproteiinien reaktioihin siniselle valolle. Sinistä valoa ei kuitenkaan tarvittu genomiseen epävakauteen, vaikka yhteisvaikutusta magneettikenttien ja valon välillä voi olla. Kiinnostavaa on, että vaikutuksia on vain horisontaalisilla mutta ei vertikaalisilla kentillä. Vaikutuksia nähdään vielä 10 μ T kentillä, mutta kysymykseksi jää, voisiko niitä tulla 0,4 μ T kentillä. Radiotaajuuksilla (>10 MHz) radikaaliparimekanismi ei selitä biologisia vaikutuksia, mutta välitaajuuksilla ehkä.

SYMPOSIUM: THE IMPORTANCE OF TOXICOKINETICS FOR HUMAN RISK ASSESSMENT

Liesbeth Geraets, Bilthoven, Hollanti: **The importance of information on toxicokinetics for human health risk assessment – Some examples.** Ensimmäinen puolikas oli perustietoa kinetiikasta. Toinen puoli oli PBTK (physiologically based toxicokinetics) -mallinnusta ja eri antoreittien teoreettista vertailua ja saturation merkitystä suurilla annoksilla.

Petra van Kesteren, Bilthoven, Hollanti: **Implementation of toxicokinetics in toxicity studies – Example of 4-methylanisole.** Riskinarviointi perustuu yleensä annokseen eikä sisäiseen altistukseen, eikä korrelaatio näiden välillä ole aina hyvä. Tätä voidaan parantaa parantamalla tutkimussuunnitelmaa, valitsemalla annokset oikein ja ottamalla kinetiikka huomioon, ja samalla voidaan parantaa riskinarviointia vaikka kustannukset pienenevät. Asiaa testattiin synteettisellä aromiaineella, 4-metyylanisolilla, jota on epäilty immunotoksiseksi ja kehityshäiriöitä aiheuttavaksi. Sen puoliintumisaika on lyhyt, mutta suurenevat annokset aiheuttavat metabolian saturoitumisen takia epälineaarisen pitoisuuksien lisääntymisen. Siksi myös metabolia oli erilainen pienillä ja suurilla annoksilla. Kolmesta aineenvaihduntareitistä, hapetuksesta, O-demetylaatiosta ja hydroksylaatiosta etenkin hapetusreaktion tuottaman 4-metoksibentsoehapon pitoisuudet korostuivat suurilla annoksilla (ks. myös Brandon et al, Regul.Tox.Pharmacol. 2015:73:55-64). Annos-pitoisuuskorrelaatio on tärkeä riskinarvion kannalta, ja yksilöerot tekevät arvion vielä vaikeammaksi. Kahden sukupolven tutkimuksessa, joka voitiin tehdä toisen tutkimuksen kylkiäisenä, mitattiin pitoisuuksia sekä emoissa että poikasissa. Poikasissa todettiin vain hyvin pieniä pitoisuuksia placenta-altistuksen ja maidon kautta, 1/20 – 1/100 verrattuna suoraan poikasille annettujen annosten tuottamiin pitoisuuksiin. Kinetiikalla pystytään täsmentämään toksikologisia tietoja ja osaltaan vähentämään eläinkokeita (reduction and refinement). Tässä yhdyn puhujaan, tärkeämpää kuin eläinkokeiden täydellinen korvaaminen olisi niiden parantaminen (refinement), joka automaattisesti myös vähentää niiden määrää (reduction).

Eric Fabian, Ludwigshafen, Saksa: **The application of toxicokinetics in an animal-free risk assessment.** In vitro-tutkimusten vertailua in vivo-kokeisiin vaikeuttaa se, että jälkimmäisessä arviot perustetaan suurelta osin ulkoiseen annokseen eli käytännössä suun kautta annettuun vuorokausiannokseen. Harvoin ovat tiedossa pitoisuudet kohde-elimessä (esim. maksa, keskushermosto), ja taas in vitro-tutkimus perustuu pitoisuuksiin ajateltujen kohdesolujen ympärillä. Eli kysymys kuuluu, testaammeko oikeita pitoisuuksia. Tässä fysiologiaan perustuvat kineettiset mallit (PBTK) pyrkivät auttamaan ja ennustamaan pitoisuuksia eri elimissä. Tutkijat arvioivat kymmenen potentiaalisen hormonihäirikön arvioiden yhteensopivuutta. Näistä kymmenestä kuudessa tapauksessa in vitro-mallit

ja in vivo-kokeisiin perustuvat PBTK-mallit tuottivat kertaluokan sisään samat LOEL-arvot, neljässä tapauksessa poikkeamat olivat paljon suurempia. Luennoitsija korosti kolmea parannusta, huolellinen suurimman in vitro-pitoisuuden valinta, ei liian korkea, kokeellinen vahvistaminen ja luotettava kinetiikan selvitys. Työ osoittaa, että jotakin on saavutettu, mutta paljon pitää tapahtua ennen kuin eri lähestymistavat ovat yhdenvertaisia.

Ilka Maschmeyer, Berliini: State-of-the-art of the assessment of ADME using multiple organs on a chip. In vitro-kokeiden suurimpia ongelmia on, että siinä tutkitaan vaikutuksia yhteen soluun eristetyissä olosuhteissa, tai tuomalla hiukan metaboliaa mukaan, kuten Ames-testissä mikrosomien kanssa. Tällöin koko elimistön monimutkaisuus jää huomiotta. Viime aikoina on kehitetty microchip-tekniikoita, joissa pystytään kasvattamaan kolmiulotteisia ”organoideja”, esimerkiksi ihomalleja ja maksaklontteja, joissa on useampaa ihmisen solutyyppejä. Yhden kudoksen mikrochipsejä on ainakin toistakymmentä, lisäksi kahden ja neljän kudoksen yhdistelmiä. Monikudos-chipsejä on onnistuttu kytkemään yhteen, niin että esim. kineettistä profiilointia pystytään alkeellisesti tekemään. <http://www.eu-toxrisk.eu/>

Michael Schuler, Cornell. Univ., Ithaca, USA: Using a “Body-on-a-Chip” including toxicokinetics to predict human response to chemical and drug exposures. Mikrochipsikonstrukteja on jo ruvettu kutsumaan ehkä vähän liioitellen ”body-on-a-chip”-laitteistoiksi. Näitä voidaan käyttää mm. lääkekehittelyn prekliinisessä vaiheessa, niin että tiedetään jotakin ihmiskudosten käyttäytymisestä ennen kliinisiä tutkimuksia. Tämä ryhmä on pyrkinyt hyödyntämään ideaa nimenomaan seosten käyttäytymisen tutkimiseen ihmisen kudoksissa (esim. Viravaidya et al., Biotechnol. Prog. 2004:20:316). He ovat rakentaneet PBPK-mallin mukaisen laitteiston, jossa nesteet virtaavat osastosta toiseen painovoimalla ilman pumppuja. Siinä voidaan käyttää joko soluviljelmiä tai organoidikonstrukteja. Osastoja voi olla jopa 13. Verrattaessa esim. naftaleenin, doksorubisiinin, tegafuurin + urasiilin, parasetamolien ja valproaatin käyttäytymistä päästiin aika lähelle kirjallisuudesta saatuja ”oikeita” arvoja (esim. Oleaga et al., Sci.Rep. 2016:6:20030).

SYMPOSIUM: AH RECEPTOR AT THE CROSSROADS BETWEEN DRUG METABOLISM AND BARRIER DEFENSE

Charlotte Esser, IUF, Dusseldorf, Saksa: AHR as a link for “Environment – Immunity – Barrier”.

Puhuja kuvasi AH-reseptorin fysiologisia vaikutuksia etenkin ulkomaailman kanssa tekemisiin joutuissa kudoksissa kuten iholla, suolessa ja keuhkoissa. Koska olin kaupungilla kokouksessa, myöhästyin vähän alusta, eikä siitä ole omia muistiinpanoja. Abstraktin mukaan AHR osallistuu immunologisen kompetenssin säätelyyn ja sitä aktivoivat monet aineet, sekä synteettiset että luonnolliset. Dieetissä näitä ovat mm. indolijohdokset, glukosinolaatit ja flavonoidit. Raja-alueilla (iho jne.) on haasteena pitää kurissa tunkeilijoita kuten mikrobeja, mutta olla ärsyyntymättä haitattomista tai hyödyllisistä mikrobeista. AHR osallistuu tähän säätelyyn olennaisella tavalla ja sen stimulaation puuttuessa immunologiset mekanismit toimivat huonosti.

Dieter Schrenk, Kaiserslautern, Saksa: Putative role of the ah receptor as a sensor for microbial secondary metabolites. AHR nähtiin alkujaan “dioksiinireseptorina” ja ihmeteltiin, miksi sellainen on olemassa. Pitkä fylogeneettinen historia viittasi jo vuosia sitten siihen, että sillä täytyy olla fysiologisia tehtäviä. Kun se aktivoi CYP-entsyymejä ja monet aromaattiset hiilivedyt käynnistävät entsyymi-induktion, yksi ilmeinen tehtävä on puolustaa elimistöä aktivoimalla haitallisten hiilivetyjen poistamista metaboliolla. Myöhemmin monien elimistön omien aineiden kuten kynureniinin on osoitettu aktivoivan AHR, ja muutamina viime vuosina on löydetty suuri joukko aktivoivia luonnon aineita mm. vihanneksista. Osin siihen liittyen huomattiin, että AHR säätelee soluvälitteistä immuniteettia, T-lymfosyyttien differentiaatiota ja hillitsee inflammaatiota (ks. Kawajiri & Fujii-Kuriyama, *Exp. Anim.* 2017:66:75). Mikrobien sekundaarimetaboliitit kuten malassetsiini ja fenatsiinit indusoivat AHR:stä riippuvaisten geenien ilmentymistä. AHR-poistogeenisyys aiheuttaa muutoksia suoliston mikrobiekologiassa (mm. Murray et al, *Sci. Rep.* 2016:6:33969). AHR on suolessa etenkin kryptoissa ja plexus myentericuksessa. Tämä ryhmä on katsonut mikrobiotuotteiden metaboliaa maksasoluissa. Maksamikrosomit metaboloivat fenatsiinia useiksi metaboliiteiksi, mutta huonosti 1-OH-fenatsiinia ja fenatsiini-1-karboksyylihappoa. *P. aeruginosa*n virulenssitekijä pyosyaniini hävisi nopeasti, mutta ei tuottanut metaboliitteja. 1-OH-fenatsiini ja pyosyaniini estivät TCDD:llä aiheutettua CYP1A1-induktiota. Näyttäisi siltä, että AHR:n indusoima CYP1A1 toimii pyosyaniinin ja ehkä muiden mikrobimetaboliittien kerääjänä inaktivoituen samalla itse. Pyosyaniini mm. häiritsee T-solujen lisääntymistä ja estää IL8.

Jason Matthews, Oslo. TIPARP and ADP-ribosylation negatively regulate AHR activity. AHR säätelee monien muiden ohella TIPARP-geenin ilmentymistä (TCDD-inducible poly(ADP-ribose) polymerase). Tämä kuuluu PARP-entsyymeihin, jotka katalysoivat ribosylaatiota eli liittävät ADP-

riboosia proteiiniin tai ribosiketjuksi. TIPARP näyttää estävän AHR:n aktiivisuutta. TIPARP-poistogeeniset hiiret ovat hyvin herkkiä TCDD:n vaikutuksille, mm. geenien ilmentymiselle (mm. entsyymi-induktio), rasvakudoksen kato, rasvamaksa, kuolleisuus (hiirellä vain 5 µg/kg). Täten TIPARP ja ribosylaatio näyttävät tärkeitä AHR-signaaliketjun säätelijöiltä.

Xavier Coumoul (& Ludmila Juricek), Pariisi. **AhR-deficiency as a cause of demyelinating diseases and inflammation.** AHR ilmentyy retinan gangliosoluissa. AHR-geenin poisto johtaa hiirillä synnynnäiseen nystagmukseen (joka on yksi multippeliskleroosin oireita). Tämä liittyy näköhermon myeliinitupen muuttuneeseen lipidikoostumukseen ja myeliiniin liittyvään glykoproteiiniin (Juricek ym Sci. Rep. 2017:7:9794). Oligodendrosyyteissä on 56 poikkeavaa lipidia AHR-poistogeenisillä hiirillä, proteiineissa ei muutoksia paitsi myeliiniin liittyvissä proteiineissa. Myös oligodendrosyytti-poistogeenisyys johtaa nystagmukseen. Myös oculomotoriuksessa on poikkeamia.

Ellen van den Bogaard, Nijmegen, Hollanti. **The AHR as a therapeutic target for inflammatory skin diseases.** Tervavalmisteita on käytetty iät ajat atooppisessa dermatiitissa, joka on Th2-välitteinen tulehduksellinen ihotauti. Kivihiiliterva aktivoi AH-reseptorin, joka aktivoi epidermiksen eriytymistä ja korjaa huonosti toimivaa ihobarrierigeenin filaggriinin ilmentymistä. AHR myös säätelee keratinosyyttien differentiaatiota ja proliferaatiota. Nämä toimivat myös puutteellisesti AHR:n puuttuessa tai estyessä. Tämä osoittaa AHR:n keskeisen merkityksen ihon tasapainossa ja viittaa AHR:n keskeiseen rooliin ihotautien hoidossa. Ryhmä aikoo selvittää, mitkä komponentit kivihiilitervassa ovat vastuussa sen aktiivisuudesta (voisi kysyä AHR-tutkijoilta!).

WORKSHOP: HANDS-ON RISK ASSESSMENT IN THE 21ST CENTURY: REPORTS FROM THE FRONT LINE

Alan Boobis, Lontoo: **The HESI Risk 21 project: An innovative tool in risk assessment.** ILSI Health and Environmental Sciences Institute (HESI) on kehittänyt Risk Assessment in the 21st Century -viitekehyksen kemikaaliriskien tieteelliseksi, läpinäkyväksi ja tehokkaaksi arvioimiseksi. Lähestymistapa on tuotekohtainen, altistukseen perustuva ja aikaisempaan tietoon pohjautuva portaittainen arviointi, jossa portaat ovat: 0 ei juuri tietoa, 1 deterministinen, 2 probabilistinen ja 3 biomonitorointiin perustuva. Portaalla 0 pohjana QSAR, 1 in vitro -tutkimuksia, 2 in vivo -tutkimuksia, 3 biomonitorointitietoa. Vaiheittain ongelman kuvaus, altistustieto, toksisuustieto, riski, onko riittävästi tietoa, ellei ole, aloitetaan alusta. Esitti havainnollisia kuvioita, joissa toksisuus on toisella akselilla ja

altistus toisella, havainnollistaa hyvin ja voidaan tehdä erikseen jokaiselle endpointille. Voidaan käyttää verkossa olevaa työkalua www.risk21.org Kannattaa katsoa, ihan hauskoja kaavioita.

Bob van de Water, Leiden, Hollanti. **The EU-ToxRisk project: An integrated program driving mechanism-based toxicity testing and risk assessment.** Puhuja kuvasi projektin, jonka tavoitteena on mennä kohti eläinkokeetonta mekanismipohjaista integroitua riskinarviointia. Hanke pyrkii integroituun lähestymistapaan ja tasapainottamaan nopeuden, kustannukset ja biologisen monimutkaisuuden välillä. Suomesta ei kukaan ole mukana, Ruotsista 2 keskusta. Tietoa projektista on verkossa. <http://www.eu-toxrisk.eu/>

David Bell, ECHA, Helsinki. **Hands-on risk assessment in the 21st century – the ECHA perspective.** EU:n kemikaaliviraston eli ECHA:n toimintakenttä on hyvin laaja ja se pyrkii parhaisiin tieteellisiin käytäntöihin. Sille kuuluu paitsi arviointi REACH:in puitteissa, myös CLP (classification, labeling, packaging) eli turvallinen käyttö. Kun tiede edistyy, ECHA seuraa ja tarvittaessa esittää komissiolle muutoksia käytäntöihin. Tulevaisuuden haasteita ovat relevanssin arviointi, uudet menetelmät, uudet löydökset. Yli 10 000 kemikaalia on jo rekisterissä, 25 000 odotetaan vuoteen 2018. ECHA pyrki kehittämään menetelmiä vaarallisimpien identifioimiseksi. Haasteena on nyt mm. se, että useimmista aineista on tietoja ihoärsytyksestä, hyvin harvoista taas esim. kinetiikkatietoja.

Hans Ketelslegers, Brysseli. **Concawe's approach towards human health risk assessment in the 21st century: Hands-on experience from the petroleum industry.** Öljynjalostuksen tuotteet ovat hankalia arvioitavia, koska ne ovat erilaisia seoksia, joissa on usein tuntemattomia aineita. Puhuja kertoi öljyteollisuuden Concawen monivuotisesta konsortioprojektista, joka pyrkii entistä parempaan terveysvaikutusten arviointiin. Tietoja on verkossa. <https://www.concawe.eu/>

Andrew Worth, JRC, Italia. **New approach methods for emerging chemicals policy challenges.** Vaaran identifiointiin ja riskin arviointiin tarvitaan uutta lähestymistapaa, niin että tyypillisesti yhden aineen kerrallaan tehdyt eläindataan perustuvat arvioinnit kehitetään laveampaan suuntaan ja yhteisvaikutusten hallintaan. Tätä varten EU:n 7th Environmental Action Programme pyrkii rakentamaan strategian Non-toxic Environment vuoteen 2018 mennessä. Kirjallisuudessa on varoiteltu, että maapallo ei kestä jatkuvaa kemikaalipainetta (Diamond et al, Environ Int 2015:78:8). Hankkeessa peräänkuulutetaan uutta paradigmaa vaaran tunnistamiseen ja riskin arviointiin, mutta ei oikein tule tolkkua siitä, miten. Mukana näyttää olevan varsinkin endocrine disruption-ihmisiä, joilla on oma toksikologian kritisoima käsityksensä suurimmista vaaroista ja niiden tutkimisesta. Where is the beef?

Keynote lecture: Sergej Zacharov, Praha: Five years after deadly poisoning: How methanol changed lives of 50 people. Lessons from the Czech mass poisoning outbreak in 2012.

Puhuja piti erittäin vauhdikkaan ja paikoin karrikoidun esityksen metanolista ja etanolista. Metanoli on yleinen kemikaali. Vuodessa käytetään 70 miljoonaa tonnia, ilmakehässä on miljoona tonnia. Kasveista haihtuu sitä jopa 100 mg/kg. Niinpä elimistö on hyvin varustautunut käsittelemään metanolia, jota saadaan 1-2 g/d, työssä 2-3 g/d. Se metaboloituu kuitenkin formaldehydi-muurahaishapporeittiä, joka tekee siitä erittäin myrkyllisen suhteellisen pieninä annoksina, kun muurahaishappoa metaboloiva 10-formyyli-tetrahydrofolaattidehydrogenaasi satureoituu ja muurahaishappo aiheuttaa mitokondriovaurion. Näköhermo ja retina ovat erityisen herkkiä. Myrkytykset ovat tavallisia, koska sitä on etanolin seassa etenkin denaturoiduissa alkoholeissa. Tsekissä oli vuosina 2012–2013 massamyrkytys-epidemia metanolia sisältävän alkoholin myynnin takia sekä pimeässä kaupassa että tavallisissa kaupoissa. Epidemia talttui, kun terveysministeri kielsi kaiken väkevän alkoholin myynnin. Kuolleisuus oli 39 %, henkiin jääneistä 18 %:lla oli vaurioita, yleisimmin näköhermon demyelinaatiota. Potilaista ¾ oli miehiä, mutta kuolleisuus oli naisilla suurempi. Puhuja spekuloi, että miehet käyttivät etanolia krapulaan. Etanoli on tehokas vastamyrkky, koska se kilpailee metanolin kanssa alkoholidehydrogenaasista ja estää formiaatin muodostumista. Kaikilla potilailla, jotka kuolivat sairaalassa, oli etanolipitoisuus nolla ja 90 %:lla potilaista, jotka eivät saaneet pysyviä näköhäiriöitä, oli etanolia veressä. Etanolilla hoidettujen potilaiden kuolleisuus oli pienempi kuin fomepitsolilla hoidettujen. Ääritapaus oli 37-vuotias mies, jolla oli metanolia 7307 mg/l, formiaattia 1012 mg/l (aivan käsittämättömiä pitoisuuksia), mutta etanoli pelasti hänet. Henkiin jääneistä potilaista ¾ selviytyi ilman kliinisiä jälkioireita. Jälkitutkimukset 50 selviytyneelle potilaalle tehtiin 3-8 kk (Bezdicek et al Alcohol 59, 27–35, 2017), 2 v ja 4-5 vuotta myrkytyksen jälkeen, mukaan lukien aivojen magneettikuvaukset, SPECT, näkö tutkimukset, silmien laajat tutkimukset, neurologiset ja neuropsykologiset tutkimukset ja joukko biokemiallisia testejä. Lievissä tapauksissa nähtiin remyelinisaatiota 3-8 kk myrkytyksen jälkeen, vaikeammassa ei. Pitkäaikaiset näköön liittyvät jälkitilat olivat paljon yleisempiä kuin sairaalasta lähtiessä. Yli puolella potilaista oli epänormaali latenssi P1, 29 %:lla morfologisia merkkejä hermovauriosta. MRI paljasti aivovaurioita etenkin putamenissa ja muissa syvissä aivorakenteissa 24/46 potilaalla. Vaikka nekrooseja nähtiin jo ensimmäisten 2-3 päivän aikana, verenvuotoja tuli ilmeisesti myöhemmin, vaikka formiaatti oli poistunut dialyysin aikana sairaalassa. Kaikkiaan metanolin vaikutukset ilmeisesti aliarvioidaan. Episodi painottaa erittäin voimakkaasti etanolihoidon välittömästi, jos syntyy epäily metanolimyrkytyksestä.

SYMPOSIUM: EMOTIONS AND BASAL GANGLIA DERANGEMENTS: A MOLECULE-TO-MEN APPROACH

Syed Ali: Dopamine: **Neuropsychiatric disorders and neurotoxicity.** Puhuja oli estynyt saapumasta, vaikka piti olla toinen puheenjohtajista. Abstraktin mukaan katsaus basaaliganglioihin ja dopamiiniin sekä tuloksia nanohiukkasten positiivisista ja negatiivisista vaikutuksista.

Rui Prediger, Florianopolis, Brasilia: **The mood is in the air: Environmental neurotoxicants enter the brain via olfactory system to induce depression in Parkinson's disease.** Parkinsonismissa degeneroituvat paitsi nigrostriataaliset dopaminergiset neuronit, myös prefrontaaliseen korteksiin menevät neuronit ja tämä on yhdistetty depression ja kyvyttömyyteen tuntea nautintoa. Parkinsonismiin liittyy myös hajuaistin heikkeneminen. Tämä viittaa siihen, että ympäristötekijät voisivat päästä aivoihin nenän limakalvojen-hajuhermojen kautta (Prediger et al. Neurotox. Res. 2012:21:90). Tätä kautta koe-eläimillä pääsevät aivoihin ainakin Al, Cd, Fe, Hg, parakvatti, MPTP. MPTP:n jälkeen pitoisuushuippu aivoissa 90 min jälkeen. Seurauksena neuroinflammaatio, oksidatiivinen stressi ja apoptoosi yhden intranasaalisen annon jälkeen. Käyttäytymiskokeissa naarashiiret herkempiä (depressio parkinsonismissa tavallisempi naisilla). Neuronien syntetisoima neuromodulaattori agmatiini suojaa joiltain vaikutuksilta (Matheus et al, Behav. Brain Res. 2012:235:263). Neurotrooppisten tekijöiden tutkimus voisi avata mahdollisuuksia lääkehoitoon parkinsonismiin liittyvässä depressiossa.

Frederico Pereira, Coimbra, Portugali: **Speeding and disliking: Methamphetamine induces depressive-like behavior.** Metamfetamiinin käyttäjillä on taipumusta depression ja anhedoniaan, vaikka akuutit vaikutukset ovat euforia, aktiivisuuden lisääntyminen ja valvominen. Näiden neurokemian on huonosti selvitetty. Hiirillä depressiotyyppiseen käyttäytymisprofiiliin liittyi dopamiinin, dopacin, HVA:n ja tyrosiinihydroksylaasin (eli dopaminergisen aktiivisuuden mittareiden) heikkeneminen sekä astrogliaalinen toimintahäiriö. Yksi suuri annos metamfetamiinia riitti siis aiheuttamaan hiirillä depressionkaltaisen käyttäytymismallin, joka liittyi dopaminergisen tasapainon muutoksiin. Fysikaalinen harjoitus (7 viikkoa juoksupyöräharjoitusta) esti depressionkaltaisten oireiden syntymistä, vaikka aivokuorella ei vaikutusta metamfetamiinin aiheuttamaan dopamiinin laskuun, striatumissa ehkä hiukan.

Miguel Castelo-Branco, Coimbra, Portugali: **The role of basal ganglia in neuropsychiatric disorders.** Tyvitumakkeet ovat mukana tavoitteellisen ja totutun (rutiinimaisen) toiminnan kaksijakoisessa säätelyssä. Aivokuoren ja dorsomedialaisen striatum (caudatus) radastot liittyvät tavoitteelliseen toimintaan ja dorsolateraalinen striatum (putamen) liittyy habituaaliseen toimintaan. Jotkut

parkinsonismipotilaat ovat pakonomaisia pelureita, he eivät pysty lopettamaan toistuvaa toimintaa. Tämä perustuu striatumalueen tumakkeiden putamenin ja caudatuksen toiminnan häiriintymiseen. Usein on myös epäselvää, mikä johtuu taudista ja mikä johtuu lääkityksestä. Tätä selvitetään erityisesti yhdistämällä fMRI ja käyttäytymistutkimus molekyylikuvantamismenetelmiin.

SYMPOSIUM: CLINICAL TOXICOLOGY OF CANNABIS AND CANNABINOIDS

Bruno Megarbane, INSERM, Pariisi. **Pharmacology of cannabis and cannabinoids: Understanding the basis of toxicity.** Nykyään markkinoilla on yli 200 synteettistä kannabinoidia, jotka ovat heterogeeninen ryhmä 1980-luvulla löydetyn kannabisreseptorin (CB) agonisteja. Presynaptista CB1 reseptoria on lähinnä keskushermostossa ja sen endogeeninen ligandi on anandamiini. CB2-reseptoreita on immuunisysteemissä, tyymuksessa, nielurisoissa, T ja B -lymfosyyteissä, makrofageissa, NK ja PMN -soluissa. Ne moduloivat retrogradisesti synapseja, vähentävät kalsium- ja kaliumvirtauksia ja neurotransmitterien vapautumista (Dhopeshwarkar & Mackie, *Mol. Pharmacol.* 2014;86:430; Ibsen et al, *Cann. Cannabinoid Res.* 2017;2:48). Kannabinoideja on kolme ryhmää. Niitä modifioidaan, että saataisiin "laillisia" kannabinoideja, joita ei ole vielä ehditty kieltää, uusia kemikaaleja 10–20 joka vuosi. Voimakkuus ja affiniteetti reseptoriin suuremmat kuin luonnon THC:llä, niillä voi olla monia muita vaikutuksia, 2-100 kertaa voimakkaampia kuin THC, aktiiviset metaboliitit vaikeasti ennustettavia. Hitaampi vaikutus, huippupitoisuus myöhemmin, eliminaatio hitaampi, aktiivisia metaboliiteja. Ultrapotentit kannabinoidit aiheuttavat vakavia myrkytyksiä, mm. ns. "zombie"-ilmiasun (Adams et al., *N.Engl.J.Med.* 2017;376:235). Niistä saattaa löytyä lupaavia lääkkeitä, mutta ovat arvaamattomia.

Michael Ewans-Brown, Lissabon, Portugali: **Toxicovigilance of synthetic cannabinoids – Perspectives from the EU early warning system.** Huoli alkoi jo 1960-luvulla, että ruvetaan syntetisoidaan potentteja synteettisiä kannabinoideja, vaikka ne olivat kalliita tehdä siihen aikaan. Nyt on parasataa kannabinoidia ja syntetiikka on paljon halvempaa. Enimmäkseen niitä käytetään polttamalla sekoitettuna johonkin kasvituotteisiin. Vakavat myrkytykset ja kuolemantapaukset ovat yleistyneet ja on nähty joukkomyrkytyksiä. Siksi EU on organisoinut varoitussjärjestelmän (EU early warning system), joka monitoroi tilannetta. Kansallisia varoitussjärjestelmiä on 30. Huippu saavutettiin 2014, lisääntynyt valvonta Euroopassa ja kiinalaisten viranomaisten aktiivisuus tehtaiden kontrolloimisessa ovat auttaneet. Tuotteiden laatu on ollut kirjava, usein komponentit sekoitetaan sementtimyllyssä, kannabinoidit lisätään esim. asetonissa ja se jakaantuu sattumanvaraisesti

kasvirouheeseen. Sekä valmisteiden välillä että saman valmisteen sisällä suuria eroja, joskus kokonaisia klönttejä aktiivista materiaalia herbaalipaketeissa. Kymmeniä MDMB-CHMICA-kuolemia; sitä ja muita yhdisteitä löydetty kymmenien kilojen eriä. Tuotteita myydään ”halpoina ja tehokkaina huumeina” itsekäyttäjille, vangeille, kodittomille ja opioidien käyttäjille. Odottamattomia sattuu, MDMA:na voidaan myydä esim. opioideja.

Christopher Yates, Palma de Mallorca, Espanja: **The acute neuropsychiatric effects of cannabis and cannabinoid receptor agonists from a clinical perspective.** Neuropsykiatriset oireet ovat pääsyy siihen, että kannabinoidien käyttäjät joutuvat turvautumaan sairaalan ensiapuun Euroopassa. Oireina ovat agitoituminen/aggressiot, psykoosi, sekavuus, tuskaisuus ja hallusinaatiot (Dines AM et al. J. Med. Toxicol. 2015:11, 415), sekä ”zombie”-vaikutus (Adams et al., N.Engl.J.Med. 2017:376:235). Häätäensiavun syynä useimmiten paniikki ja tuskaisuus tai vainoharhat. Marijuan oireet ovat yleisimmin uneliaisuus, kiihtymistila ja takykardia. Yleisesti katsotaan, että marijuanasta ja kannabiksesta ei aiheudu akuuttia riskiä, synteettiset kannabinoidit sen sijaan ovat myrkyllisiä. Venäjältä raportoitu 450 potilasta, joilla psykoosia ja kouristuksia. Periaatteessa tuskaisuus, psykoosi/hallusinaatiot ja sedatiivisuus yhteisiä sekä kannabikselle että synteettisille kannabinoideille.

Amir Englund, Lontoo. **The complex interaction between cannabinoids and psychiatric and cognitive effects.** Kannabiksessa on ainakin 144 yhdistettä, jotka vaihtelevat kasvista toiseen. Viime aikoina poliisin takavarikoimissa kannabistuotteissa on todettu THC:n (delta-9-tetrahydrokannabinoli) lisääntymistä, kun taas CBD (kannabidioli) on vähentynyt. Näyttää siltä, että THC on haitallisempi ja CBD voi osittain estää haittoja. Cannabis ja kannabis eivät siis ole aina sama asia, ja varhainen kova käyttö voi aiheuttaa älykkyyden vähenemistä. Kaksostutkimukset eivät osoittaneet yhteyttä, kun sekoittavat tekijät otettiin huomioon, mutta ajankohtainen käyttö näyttää aiheuttavat kognitiivista ohimenevää heikkenemistä. Reseptoritutkimuksissa nähdään matalampi taso käyttäjillä, mutta se korjaantuu muutamassa vuodessa. Sokkotutkimuksessa koehenkilöille annettiin THC ja/tai CBD. Pelkän THC:n jälkeen tuntemus oli ”horrible”, CBD+THC ”fun”. THC:llä 11/15 psykoottinen reaktio, THC+CBD esti.

David Wood, Lontoo: **The cardiovascular effects of cannabis and cannabinoids: Myth or reality?** Kannabiksen toksisuutta ”huvikäytössä” pidetään yleensä pienenä, Euroopan myrkytyskeskusverkoston materiaalissa 77 % ei tarvinnut hoitoa ja 86 % pääsi välittömästi kotiin ensiavusta. On kuitenkin raportteja sydäniskemiasta, arytmioista ja sydänkuolemista, jotka liittyvät ajallisesti kannabiksen käyttöön. Sydänvaikutuksia on, pulssi on koholla, sepelvaltimoiden endoteelisoluissa on CB1-

reseptoreita, voisi olla vaikutuksia NO-tuotantoon ja siitä aiheutua sepelvaltimosupistus. Tapausverrokkitutkimuksessa potilaita haastateltiin ja kysyttiin kannabiksen käyttöä, ja vaikka niiden osuus, jotka olivat käyttäneet kannabista sydänkohtausta edeltävän tunnin aikana oli pieni, suhteellinen riski oli koholla (RR4,8, Mittleman et al. *Circulation* 2001;103:2805). Verrattuna kokaiiniin, sydäntapahtumien riski on ilmeisesti pieni. Tähän voisi vielä todeta, että sydänriski on selvästi lisääntynyt tupakoijilla ja se johtunee osin pienhiukkasista. Siten minkä tahansa pitkäaikainen polttaminen luultavasti lisää sydänkuoleman tai infarktin riskiä



Kongressipaikkana oli Slovakian kansallisteatteri (kuva: Greta Waissi)

EUROTOX2019 HELSINGISSÄ



Hyvä Toksikologi,

Suomen Toksikologiyhdistys on hakenut EUROTOX2019 – kongressia Helsinkiin, mistä EUROTOXin Business Council Meeting äänesti 9.9.2014 kokouksessaan Edingburghissa. Tällä kertaa STY:n monen vuoden yritys palkittiin ja EUROTOX2019 saatiin Suomeen, Helsinkiin.

STY JÄRJESTÄÄ EUROTOX2019-KOKOUKSEN FINLANDIA-TALOSSA 7.-11.9.2019.

Nyt tarvitsemme paljon innokkaita jäseniämme apuun kokouksen järjestelyihin. Apua tarvitaan mm. Sponsori-, Tiedotus- ja Social program – toimikunnissa. Ilmoitathan pikimmiten EUROTOX2019 sihteerille Greta Waissille greta.waissi@linnunmaa.fi mikäli olet käytettävissä EUROTOX2019 – kokousjärjestelyissä.

Kiitämme jo tulleista yhteydenotoista!

Terveisin STY:n hallitus ja EUROTOX2019 järjestelytoimikunta

EUROTOX2019 järjestelytoimikunnan sihteeri

Greta Waissi



WELCOME TO HELSINKI!

TOXICOLOGY – SCIENCE PROVIDING
SOLUTIONS

September 8-11, 2019
Helsinki, Finland



Dear Friends and Colleagues,

The Finnish Society of Toxicology (FST) is excited about organizing the congress EUROTOX 2019 in Helsinki, the capital of Finland. The congress will take place from September 8th to 11th. The venue is Finlandia Hall, a building full of European history and at the same time a modern and a highly sophisticated venue even for the most demanding conference delegate.

Helsinki is an academic city that hosts several universities and research institutions. About 10% of the inhabitants of Helsinki are students who bring a special spirit into the city. Moreover, there are several other characteristics, including the archipelago surrounding the city, the neoclassic city center, and the modern, vibrant downtown. Helsinki is large enough to provide the benefits of a major metropole, and small enough to be a cozy host of the conference.

Helsinki also hosts the European Chemicals Agency that implements European Union chemicals legislation, and headquarters of a number of large international chemical companies. Helsinki has grown to a truly international city with more than 1.5 million people in the metropolitan area. It is currently also full of smaller and larger pearls of gastronomy that can provide excitement to the most demanding taste.

Furthermore, Helsinki is favourably located and conveniently connected with flight connections from all parts of the globe. It can also be reached by train and ships crossing the Baltic Sea.

The congress programme will include a variety of topics dealing with new and emerging technologies, personalized medicine, and epidemiology of exposure to chemicals. Surely climate change and the modifying effects of the arctic environment will have their place in the programme.

The Finnish Society is highly experienced in organizing larger and smaller international scientific congresses, e.g. the 10th International Conference of Toxicology held in Tampere in 2004.

On behalf of the Finnish Society of Toxicology it is a great pleasure to welcome all the delegates to Helsinki in September 2019 to attend EUROTOX2019.

Sincerely,

Professor Kai Savolainen
EUROTOX 2019 Congress President

<http://www.eurotox-congress.com/2019/>

EUROTOX 2019 OHJELAMEHDOTUKSIEN VALINTA

Suomen toksikologiyhdistys järjestää EUROTOX 2019 kokouksen 8. – 11.9.2019 Finlandia-talossa. Parasta aikaa kerätään kokousta varten ohjelmaehdotuksia, joiden jättöaika loppuu 22.12.

Mitä luovaan, ajankohtaiseen ehdotukseen tarvitaan? Ainakin innovatiivista ajattelua, omien verkostojen hyödyntämistä, uuden näkökulman rakentamista uuteen taikka jo käsiteltyynkin aiheeseen. Rajojen rikkominen, vanhan toksikologisen ajattelutavan kyseenalaistaminen tai toksikologian ja toisen tieteenalan törmäys voivat kaikki tuottaa tuoreita, houkuttelevia ehdotuksia. Tarkoitus on varmistaa, että ohjelma on korkeatasoinen, toksikologista ymmärrystä lisäävä ja osallistumiseen houkutteleva. Ohjelman tulee huomioida toksikologian eri osa-alueet ja toksikologiaa risteävät tieteenalat mahdollisimman hyvän osallistumisen takaamiseksi.

EUROTOX:in sihteeristö kokoaa kaikki ehdotukset ja laatii ehdotukset sisältävän yhteenvedon, joka lähetetään EUROTOX 2019 tieteellisen ohjelmatoimikunnan jäsenten arvioitavaksi. He laativat niiden pohjalta kokouksen ohjelman. Toimikunnan kymmenen jäsentä arvioivat ehdotusten tieteellisen laadun, kiinnostavuuden ja ajankohtaisuuden ja pisteyttävät kunkin ehdotuksen. Arvioiden perusteella tehdään ehdotusten yhteenveto, joka on ohjelmaan hyväksyttävien ehdotusten pohjana.

Tieteellisen ohjelmatoimikunnan puheenjohtaja on EUROTOX:in varapuheenjohtaja ja jäseninä EUROTOX:in hallituksen jäseniä, EUROTOX:in tieteellisten alakomiteoiden puheenjohtajat, Suomen toksikologiyhdistyksen edustajina Kai Savolainen ja David Bell. EUROTOX 2020 kokousta toimikunnassa edustaa sen puheenjohtaja.

Toimikunnan kokous on helmikuun 2018 alussa Helsingissä. Pian komitean kokouksen jälkeen alkaa ohjelman yksityiskohtien ja aikataulun työstäminen ja ohjelmakokonaisuuden viimeistely. Ohjelma tulee olemaan valmis Brysselissä pidettävän EUROTOX 2018 kokoukseen mennessä.

Terveisin,

Kai Savolainen

EUROTOX 2019 järjestelytoimikunnan puheenjohtaja

JÄSENTIEDOTTEET – JÄSENMAKSU 2017 JA OSOITTEENMUUTOS

Ilmoitathan meille, mikäli sähköpostisi on muuttunut!

JÄSENTIEDOTE – JÄSENMAKSUN 2017 MAKSAMINEN

Saaja: Suomen toksikologiyhdistys ry

Saajan tili: IBAN FI8780001201716678

Viite: 1009

Summa: 30€, kannattajajäsen 200€

Eräpäivä: 31.5.2018

| | | | | | |
|--|--|----------------------|------------------------|------|----------|
| Saajan tilinumero Mottagarens kontonummer | 800012-1716678 | IBAN | FI87 8000 1201 7166 78 | BIC | DABAFIHH |
| Saaja Mottagare | Suomen Toksikologiyhdistys | | | | |
| TILISIIRTO GIRERING | Maksajan nimi ja osoite Betalarens nam och adress | | | | |
| | Allekirjoitus Underskrift | Viitenro Ref.nr | 1009 | | |
| Tältä nro Från konto nr | | Eräpäivä Förf.dag | 31.5.2018 | Euro | 30,00 |

Maksu välitetään saajalle vain Suomessa Kotimaan maksujärvityksen yleisten ehtojen mukaisesti ja vain maksajan ilmoittaman tilinumeron perusteella.
Betalingen förmedlas endast till mottagare i Finland enligt Allmänna villkor för inrikes betalningsförmedling och endast till det kontonummer betalaren angivit.

PANKKI BANKEN

OSOITTEEN- JA NIMENMUUTOSILMOITUS

| | |
|-------------------------|------------------------|
| Vanha nimi: | Uusi nimi: |
| Vanha sähköpostiosoite: | Uusi sähköpostiosoite: |

Palautus: Marja Raatikainen, marjasraatikainen@gmail.com

JÄSENANOMUS

| | |
|---|-----------------|
| Suku- ja etunimet: | |
| Syntymävuosi: | |
| Arvo tai ammatti: | |
| Työpaikka: | |
| Sähköpostiosoite: | |
| Opiskelen päätoimisesti ensimmäistä akateemista loppututkintoa varten; yliopisto: | |
| Lyhyt kuvaus aikaisemmasta, erityisesti toksikologiaan liittyvästä toiminnasta (mm. koulutus, oma erikoisala): | |
| Suosittelijat: (yhdistyksen jäseniä): _____ | |
| Nimen selvennys | Nimen selvennys |
| Päiväys ja allekirjoitus: | |

Palautus: Marja Raatikainen, marjasraatikainen@gmail.com