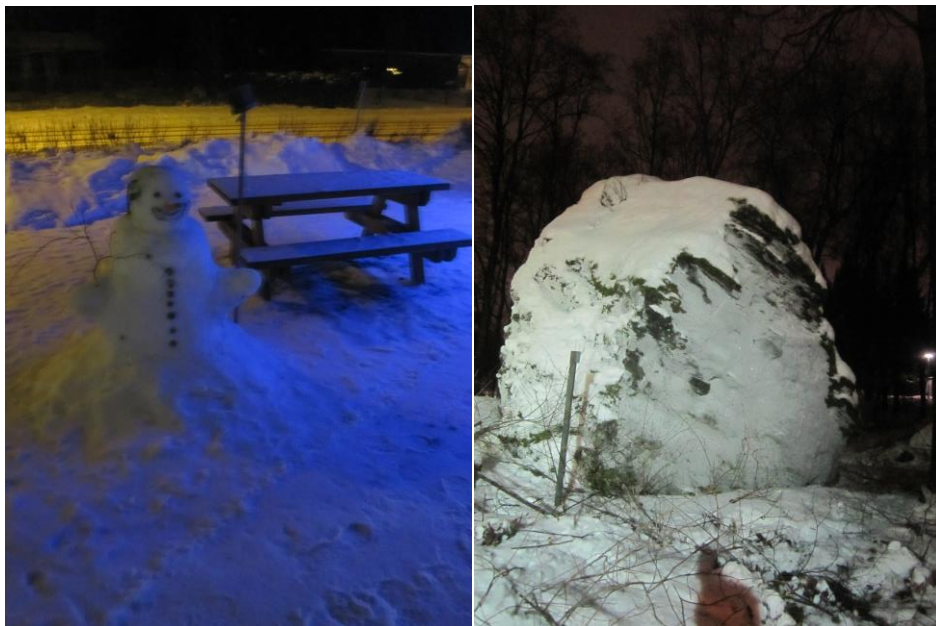




TOKSIKOLOGI

Suomen Toksikologiyhdistyksen virallinen
jäsenlehti 2/2021



Lumiukko ja valaistu öinen kivi.

Kuvat Risto Juvonen

SISÄLLYSLUETTELO

| | |
|--|----|
| Pääkirjoitus | 4 |
| Puheenjohtajan palsta..... | 5 |
| Suomen Toksikologiyhdistyksen hallitus vuonna 2021..... | 7 |
| Tapaa toksikologi 1 – haastattelussa Marjo Huovinen | 8 |
| Tapaa toksikologi 2 – haastattelussa Kirsi Vähäkangas | 10 |
| Eurotox 2021..... | 17 |
| De Suchetana: Ethics of Genotype Disclosure..... | 20 |
| El-Dairi, Rami Effects of pioglitazone, β -naphthoflavone and aflatoxin B1 on gene expression profiles in human trophoblasts in vitro..... | 23 |
| Ilari Tarvainen: Protein Kinase C Activators as Anticancer Agents: Compound Development and Pharmacological Characterization | 27 |
| Suomen toksikologirekisterin uutisia // News from the FST toxicology register..... | 31 |
| Vuosikokouskutsu / The Annual Meeting 2022 | 34 |
| Jäsentiedotteet - Jäsenmaksu 2021 | 37 |
| Osoitteen- ja nimenmuutosilmoitus | 37 |
| Jäsenanomus / Membership application | 38 |

Toksikologi 2/2021

Kustantaja ja toimitus: Suomen Toksikologiyhdistys r.y.

Päätoimittaja ja toimitussihteeri: Risto Juvonen (risto.juvonen@uef.fi)



Toksikologi 2/2021

PÄÄKIRJOITUS

Koronapandemia kuuluu edelleen keskeisesti elämäämme. Sillä on samankaltaisuutta toksikologian kanssa. Esimerkiksi sen leviämistä estetään välttämällä altistumista, mistä todisteena on tiukkojen rajoitustoimenpiteiden tuloksellisuus. Aineet eivät aiheuta toksisuutta, jos niille ei alistuta, mistä syystä vaarallisimmat aineet kielletään ja korvataan turvallisimmilla. Oletko miettinyt koronapandemian ja toksikologian samankaltaisuuksia ja erilaisuuksia? Jos olet, lähetä minulle sähköpostilla ajatuksiasi asiasta (risto.juvonen@uef.fi otsikko kotokVERTAILU). Seuraavaan lehteen voisin koota niistä tarinan.

Tässä lehdessä on kaksi vuotta STY:tä johtaneen puheenjohtajamme Jaana Rysän terveiset, tulevan puheenjohtajamme Greta Waissin raportti EUROTOX 2021 kokouksesta, kaksi tapaa toksikologi - haastattelua, kolmen väitöskirjan lyhennelmää, STY:n toksikologirekisterin uutisia ja ilmoitus ensi vuoden vuosikokouksesta 24.-25.5 Tallinnassa. Antoisia lukuhetkiä lehtemme parissa.

Kuopioon satoi pysyvä lumi marraskuun loppupuolella. Niinpä täällä on voinut hiihtää luonnon lumella jo useamman viikon ajan. Hiihtäminen ja muut talviset liikunnat kuten lumen siirtely tuovat fyysistä väsymystä ja parempaa unta ainakin minulle. Saman voi saavuttaa myös kävellen, juosten tai muuten liikkumalla. Säännöllinen liikunta todistetusti edistää myös palautumista henkisestä stressistä. Virkistävää joulun ja uuden vuoden aikaa lukijoillemme.

Hyvää joulua ja turvallista ja mielenkiintoista vuotta 2022.

Risto Juvonen

STY:n lehden päätoimittaja

The Finnish Society of Toxicology

<http://www.toksikologit.fi>

PUHEENJOHTAJAN PALSTA

Hyvät toksikologikollegat,

Kun aloitin STY:n puheenjohtajana pari vuotta sitten, tuleva kausi vaikutti oikein mielenkiintoiselta: yhdistyksen talous oli hyvä, jäsenmäärä mukavasti nousussa ja vuosisymposium Tallinnassa toteuttamista vaille valmis. Enpä osannut arvata mitä seuraavien kahden vuoden aikana tulee tapahtumaan. Koronapandemia ei ole jättänyt mullistamatta juuri mitään ja myös oma yhdistyksemme on saanut siitä osansa. Kun miettii, että toistaiseksi vakavin pandemia, Musta Surma, riehui vuodesta 1347 ajoittain aina vuoteen 1720 saakka, saa mukavasti perspektiiviä koronan vaikutuksesta omaan puheenjohtajakauteen.

Koronapandemiasta huolimatta STY:n hallitus on tehnyt tasaisen tehokasta työtä. Tippaakaan liioittelematta voi sanoa, että olemme oikein erinomaisessa digikunnossa. Hallituksella on käytössä monta eri sähköistä työkalua, jotka mahdollistavat mm. ajantasaisen jäsenrekisterin, vaivattoman etäkokoustamisen ja yhdistyksen tiedostojen hallinnan. Kaikilla näillä on ollut hallituksen toimintaa tehostava vaikutus.

Viimeiset kaksi kertaa vuosikokouskin on järjestetty pelkästään sähköisenä kokouksena poikkeuslain sallimin valtuuksin. Koska sähköinen kokoustaminen mahdollistaa monelle osallistumisen vuosikokoukseen, etäkokousmahdollisuus aiotaan kirjata myös yhdistyksen sääntöihin, jotta se onnistuisi myös ns. normaaliaikana. Ja kun johonkin ryhdytään, niin ryhdytään sitten kunnolla. Ensi vuoden vuosikokoukseen jäsenistön hyväksyttäväksi ovat tulossa ei pelkästään uudet yhdistyksen säännöt, vaan myös toksikologian kansalliskomitean ja toksikologirekisterin uudistetut säännöt, sekä STY:n eettiset säännöt. Tärkeää asiaa siis tulossa toukokuun vuosikokoukseen.

Toksikologi 2/2021

STY:n taloustilanne on tällä hetkellä erittäin hyvä, mihin on osaltaan vaikuttamassa erittäin menestyksekkäs EUROTOX-kokous Helsingissä vuonna 2019. On syytä kiittää vielä kerran Kai Savolaista ja työryhmää loistavasta työstä. Jälkikäteen katsottuna kokouksen ajoituskin oli mitä mainioin. Hallitus on työstänyt ensi vuonna toteutusasteelle etenevää sijoitussuunnitelmaa, jonka asiantuntijatoksikologeina ovat olleet etenkin Pertti Pellinen, Kimmo Peltonen ja tehokas taloudenhoitajamme Selma Mahiout. Suurkiitokset heille!

Puheenjohtajakausi on kohta lopussa ja on aika nöyrästi kiittää kaikkia hallituksen jäseniä. On ollut erittäin antoisaa työskennellä kanssanne! Uusi hallitus aloittaa Greta Waissin johdolla. Greta valittiin syksyn EUROTOX-kokouksessa myös EUROTOX:in Communication Subcommitteen jäseneksi, joten STY:llä on loistavat suhteet myös eurooppalaiseen kattojärjestöömme.

Oikein mukavaa joulun aikaa ja menestyksekkästä uutta vuotta 2022 kaikille STY:n jäsenille!

Jaana Rysä,

STY:n puheenjohtaja 2019-2021

Toksikologi 2/2021SUOMEN TOKSIKOLOGIYHDISTYKSEN HALLITUS VUONNA
2021

Jaana Rysä

Puheenjohtaja

Itä-Suomen yliopisto

Greta Waissi

Varapuheenjohtaja

Nordic BioTech Group

Ilari Tarvainen

Sihteeri

Helsingin yliopisto

Selma Mahiout

Taloudenhoitaja

Työterveyslaitos

Marjo Huovinen

Jäsen

Itä-Suomen yliopisto

Merja Korkalainen

Jäsen

Terveysten ja hyvinvoinnin laitos

Kimmo Peltonen

Jäsen

TUKES

Marja Raatikainen

Jäsen

EVIRA

TAPAA TOKSIKOLOGI 1 – MARJO HUOVINEN**1. Kerro nimesi, tittelisi sekä nykyinen työ.**

Marjo Huovinen, FT. Toimin tällä hetkellä yliopistonlehtorina Itä-Suomen yliopistossa (Farmasian laitos, Master's degree programme in General Toxicology).

2. Mikä on pohjakoulutuksesi?

Valmistuin maisteriksi Oulun yliopistosta, biokemian koulutusohjelmasta. Tämän jälkeen aloitin jatko-opinnot Kuopion yliopistossa/Itä-Suomen yliopistossa, väittelin toksikologiasta vuonna 2011.

3. Missä eri työtehtävissä olet toiminut?

Olen ollut mm. assistenttina, nuorempana tutkijana, post-doc tutkijana sekä yliopistotutkijana urani varrella. Yliopistolla ehtii vuosien varrella olemaan useassa eri roolissa.

4. Miten ajauduit toksikologian alalle ja miksi kiinnostuit toksikologiasta?

Gradun valmistumisen aikoihin kuulin, että Kirsi Vähäkangas etsii väitöskirjatyöntekijää Kuopion yliopistolle. Kävin haastattelussa Kirsin luona Oulun yliopiston farmakologian ja toksikologian laitoksella, ja vähän sen jälkeen kuulin, että sain paikan. Aihe alkoi hahmottua paremmin, kun aloitin työt Farmakologian ja toksikologian laitoksella Kuopiossa. Se liittyi PAH-altistuksen aiheuttamiin p53 proteiinin vasteisiin in vitro -solumalleissa. Olen ollut mukana toksikologian perusopetuksessa jatko-opintojen alusta lähtien, ensin ryhmä- ja labraopetuksissa ja myöhemmin myös luennoitsijana.

5. Koska liityit STY:hyn?

Huh-huh, olisiko joskus 2003 tai 2004.

6. Missä tehtävissä olet toiminut STY:ssä?

Toksikologi 2/2021

Olin pitkään rivijäsenenä, mutta vuodesta 2019 alkaen olen ollut STY:n hallituksessa, Toksikologirekisterin edustajana.

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

Toimin Toksikologirekisterin sihteerinä. Vuonna 2008 sain STY:n parhaan posteripalkinnon!

8. Mikä olisi unelma-ammattisi toksikologina?

Taidan olla unelma-ammattissa juuri nyt. Opetan toksikologian maisteriohjelmassa, jossa saan olla tekemisissä opiskelijoiden kanssa. Olen myös mukana toksikologian alan tutkimuksessa, mikä vaatii omien tietojen päivittämistä. Tutkimus tuo myös hyvää vastapainoa opetuspuolelle.

9. Mitä harrastat?

Työmatkapyöräilyä, juoksua, jumppaa ja lukemista.

10. Terveiset toksikologilehden lukijoille?

Tsemppiä kaikille toksikologeille – yritetään jaksaa edelleen haastavassa Covid-ajassa!

TAPAA TOKSIKOLOGI 2 – KIRSI VÄHÄKANGAS

1. Kerro nimesi, tittelisi sekä nykyinen työ.

Kirsi Helinä Vähäkangas - olin Rantala vuoteen 1973, jolloin menimme Joukon kanssa naimisiin. En ole nähnyt tarpeelliseksi sen jälkeen vaihtaa miestä tai nimeä. Titteleitä on Oulun yliopistossa kertynyt seuraavasti: LL 1977, LKT 1981, dosentti 1986 (biokemiallinen farmakologia ja toksikologia). Vuonna 2000 minut suureksi hämmästykseni valittiin silloisen Kuopion yliopiston (vuodesta 2000 Itä-Suomen yliopisto) toksikologian professorin virkaan usean hakijan joukosta. Koska kyseessä oli Suomen ainoa täysiaikainen pysyvä toksikologian akateeminen virka, en voinut sanoa ei. En ole päätöstäni montaakaan kertaa katunut, vaikka se tiesikin kahden kodin systeemiä ja ajoittaista eroa Oulun ystävästä ja Joukosta. Nykyinen virallinen työni on eläkeläinen (2018 lähtien). Se ei onneksi estä harrastamasta tiedettä!

2. Mikä on pohjakoulutuksesi?

Olen siis pohjakoulutukseltani lääkäri, haaveammatti. n. neljävuotiaasta lähtien. En muista koskaan halunneeni muuhun ammattiin. Vasta valmistuttuani ja maisteltuani lääkärin työtä osa-aikaisesti Oulun Diakonissalaitoksen työterveysasemalla, tajusin etten halunnut lääkärin ammattiin, vaikka halusinkin lääkärin koulutuksen. Onneksi vaihtoehto oli jo olemassa, kun professori Niilo Kärki Oulun yliopiston farmakologian ja toksikologian laitoksella oli antanut minun tutustua farmakologiseen tutkimukseen ja opetukseen silloin väitöskirjaa valmistelevalle Kaisu Nevasaaren johdolla. Siinä tuli vähitellen tutuksi rotan maksaperfuusio, Kaisun pääasiallinen tutkimusmalli, ja yksi ryhmä elimistöille vieraita aineita eli lääkeaineet.

3. Missä eri työtehtävissä olet toiminut?

Oulun farmiksella aloitin palkattomana vapaaehtoisena kevättalvella 1974. Kaisu Nevasaari palkkasi minut kesäksi tutkimusapulaiseksi saamallaan apurahalla. Syksyllä professori Kärki kysyi

Toksikologi 2/2021

kiinnostaisiko opetustyö; totta kai kiinnosti ja aloitin puoliassistenttina. Tammikuussa 1977 valmistuin lääketieteen lisensiaatiksi ja laillistetuksi lääkäriksi saman tien, kuten siihen aikaan oli tapana. Olin saanut assistenttuurin vuoden alusta alkaen, jolloin oli vielä kaksi tenttiä suorittamatta. Olin luvannut valmistua tammikuussa. Assistenttuurin menettämisen uhka oli hyvä lukemisen siivittäjä. Assistenttina toiminkin sitten kymmenisen vuotta, kunnes minut nimitettiin yliassistentiksi dosentuurin saatuni. Noiden vuosien aikana vierailin kaksi pidempää jaksoa USA:ssa NIH:n Kansallisessa Syöpäinstituutissa (National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland) nimikkeillä visiting fellow, visiting associate, ja visiting scientist. 1990-luvulla hoidin lyhyitä aikoja farmakologian apulaisprofessuuria ja molekulaarisen farmakologian professuuria. Työtehtävissä ei ollut eroa, vaikka nimike vaihtui.

Vuosien varrella kypsyin Olavi Pelkosen työryhmän jäsenestä postdocien kautta yrittämään oman työryhmän perustamista. Takkuista oli. Nuoret tutkijat huomasivat pian asiantuntemuksen puutteet ohjaustyössä ja hävisivät vähin äänin; rahahanat aukenivat hitaasti työllä ja tuskalla. Ensimmäistä hieman suurempaa apurahaa Oulun yliopisto ei suostunut ottamaan hoitaakseen ja jouduimme perustamaan tutkimustilin laitokselle. Kun palkkasin rahalla laborantin, jouduin työnantajan asemaan ja laskemaan ja hoitamaan niin työläiseni pakolliset eläke- ja muut maksut, kuin äitiysloma-kuviotkin. Soitin varmaan 40 puhelua eri virastoihin saadakseni selville kaikki työnantajan velvollisuudet ja miten ne laillisesti hoidetaan. Se siitä taloussihteerin hommasta.

Yhden naisen matka- ja kongressitoimistonakin ehdin toimia yhden kansainvälisen kokouksen verran (The First International Congress of Molecular Epidemiology and Ethics, Oulu 2005). Sain idean, tein ohjelman, kutsuin puhujat, hain rahat (Työsuojelurahasto rahoitti koko homman, josta sille suurkiitos), varasin kokouspaikan ja hotellit, sekä ravintolat, hain ryhmäläisteni avulla vieraat (11 maasta) lentokentältä, ja järjestin karonkan kotonamme. Silloinen tutkimusryhmäni suhtautui koko hässäkkään suurenmoisesti ja olin todella kiitollinen heidän avustaan. Keynote puhujina kokouksessa olivat Curtis C Harris (chief, Laboratory of Human Carcinogenesis, NCI, NIH, USA, postdoc pomoni) ja Pierre Hainaut (chief, muistaakseni Laboratory of Molecular Carcinogenesis, IARC, Lyon, Ranska). Olin kokouksen presidentti, pääsihteerin, taloussihteerin, juoksutyttö ja puhuja. Lisämausteen toi kokouksen

The Finnish Society of Toxicology

<http://www.toksikologit.fi>

Toksikologi 2/2021

ajankohta, joulukuun alku, vuoden pimein ja liukkain aika; onneksi lunta oli maassa vähäistä valoa heijastamassa. Kukaan ei murtautunut luitaan, eikä lähtenyt kesken pois; useat sanoivat nauttivansa eksotiikasta.

Kun vuonna 2000 maaliskuun 1. päivänä sain nimityksen Toksikologian professuuriin, siihen liittyi oikeus sihteerin apuun. Oi niitä aikoja, kun upea, itse toksikologian opetussihteeriksi valitsemani Päivi Mensalo auttoi ulkomaisten opiskelijoiden ja yhteistyökumppaneiden sähköposteissa ja monissa muissa juoksevista asioissa. Vuoden 2004 Kansainvälisen Toksikologikokouksen kansainvälisen ohjelmatoimikunnan puheenjohtajuus olisi ollut minulle mahdotonta ilman hänen panostaan. Vuonna 2000 tuli uusi yliopistolaki ja sen myötä koko yliopisto mullistui. Omalla kohdalla dramaattisin muutos oli sihteerin loppuminen vuodenvaihteessa ilman ennakkovaroitusta. Siitä alkoi sihteerin töiden opettelu ja toteuttaminen oman työn ohella. Ja siihen loppui kansainvälisten kokousten järjestäminen. Mm. pieniä kansainvälisiä workshoppeja olin järjestänyt lähes vuosittain.

Onneksi en saanut professorin virkaa, kun hain sitä ensimmäisen kerran vuosia aikaisemmin. Silloin olisi yksi tärkeimpiä tehtäviäni Elisän äitinä jäänyt pahasti kesken. Nyt tyttäreemme aloitti opiskelun yliopistossa samaan aikaan kun minä työni professorina.

4. Miten ajauduit toksikologian alalle ja miksi kiinnostuit toksikologiasta?

Olin kolmannen vuoden lääketieteen opiskelija ja halusin tutustua tieteelliseen tutkimustyöhön. Kävin rekrytointikokouksessa lääketieteellisen biokemian laitoksella, mutta sinne pääsivät vain parhaat opiskelijat, ne, joilla oli laudatur aineen loppuentistä. Minulla ei myöskään ollut työparia ja kaikeksi surkeudeksi olin naimisissa, joten oletettavasti en olisi käytettävissä 24/7. Anatomian laitokselle jo integroitunut ystäväni Leena Peltonen (sittemmin Palotie) suositteli farmakologian ja toksikologian laitosta, koska sieltä valmistui hyvä määrä väitöskirjoja ja siten tutkimustyö oli oletettavasti vilkasta. Menin siis apulaisprofessori Heikki Karppasen juttusille. Hän vaikutti helpommin lähestyttävältä, kuin professori Niilo Kärki. Apulaisprofessori oli kuitenkin sitä mieltä, että professori on se, joka harkitsee, kuka laitoksen käytävillä liikkuu. Oli siis rohkaistava mielensä ja koputettava arvoisan professorin oveen. Kerroin, että haluaisin tutustua siihen, miten tieteellistä tutkimusta tehdään. Professori Kärki

Toksikologi 2/2021

sanoi, että voisin mennä kysymään Kaisu Nevasaarelta asiaa, ja kehotti minua osallistumaan laitoksen seuraavaan keskiviikkokokoukseen. Kun keskiviikkoiltapäivänä sitten ujusti astahdin kokoushuoneeseen, katsoivat kaikki hyvin uteliaana minuun – ei siksi, että olisin ollut mitenkään erikoinen ilmestys, vaan siksi, että professori Kärki oli kirjoittanut liitutaululle suurin kirjaimin ”Kirsi Vähäkangas tarkkailee”, eikä kukaan tiennyt, minkälaista tarkkailua ja kenen laskuun minun oli määrä suorittaa.

Kaisukin epäili riittäisikö aikani aviomiehen hoitamisen lisäksi tutkimustyöhön, mutta onneksi saatoin kertoa, että Joukokin viettää iltansa yliopistolla tutkimusta tehden. Pääsin siis opettelemaan rotan maksaperfuusiota. Myöhemmin Olavi Pelkonen ehdotti, että pystyttäisimme rotan keuhkoperfuusion, ja tutkisimme bentspyreenin keuhkometabolialia. Maailmalla oli selvinnyt, että bentspyreenin syöpävaikutus vaatii metabolisen aktivaation, mutta ei tiedetty tapahtuuko tätä metabolialia keuhkoissa. Kaisun kanssa pystytettiin rotan keuhkoperfuusio; 1977 tuli Olavin ohjauksessa ulos ensimmäinen julkaisu ja 1979 neljä muuta. Olavin mielestä julkaisut toimisivat väitöskirjan pohjana, ja keväällä 1979 tein ensimmäisen version väitöskirjan sisällysluettelosta. Äitiysloman (1980) jälkeen vihdoinkin väittelin 1981. Bentspyreenin myötä kiinnostuin syöpää aiheuttavista aineista. Tupakanvastustaja olin ollut aina, mutta bentspyreenin myötä kiinnostuin tupakan toksikologiasta. Luonnollisesti toksikologian opetukseen sain myös osallistua. Lisäksi Olavi rekrytoi minut tekemään toksikologisia arvioita valtion hallintoon, ja tutoroi vastuuntuntoisesti aloittelijaa. Niin kiinnityin huomaamattani yhä enemmän toksikologiaan, tähän äärimmäisen kiinnostavaan ja tärkeään tieteen alaan. Olen siis ollut vanhanaikainen työssä oppija. En ole suorittanut muodollisia toksikologian opintoja, mutta lääketieteen opinnoissa oli paljon toksikologian kannalta hyödyllistä: fysiikka, kemia, farmakologia ja toksikologia, patologia, lääketieteellinen biokemia, oikeuslääketiede. Sairauksien ymmärtäminen ei myöskään ole haitannut. Tutkimustyöni myötä myös luin koko ajan enemmän ja enemmän toksikologiaa, ja minulla syntyi vahva käsitys siitä, mitä toksikologia on: soveltava tiede, kuten lääketiede, joka pohjaa perustieteisiin. Sen tehtävä on tunnistaa toksisuuteen liittyviä ongelmia, selvittää elimistölle vieraiden aineiden haittavaikutuksia ja niiden mekanismeja in vitro ja in vivo menetelmillä ja epidemiologialla, kehittää menetelmiä toksisuuden tutkimiseen ja testaamiseen, sekä

Toksikologi 2/2021

käyttää saatua tietoa tieteelliseen riskinarviointiin auttamaan hallinnollisessa, kemiallisia aineita koskevassa päätöksenteossa, ja lisätä näin yhteiskunnan kemiallista turvallisuutta. Ihmistoksikologian sisartieteitä ovat farmakologia ja ympäristö lääketiede. Ympäristötoksikologiassa taas tarvitaan mm. ekologista ymmärtämystä.

5. Koska liityit STY:hyn

Oma muistikuvani asiasta on seuraava: Vuoden 1979 keväällä järjestettiin kokous, jonka oli määrä olla STY:n perustava kokous. Olin mukana tässä kokouksessa. Yhteensattumien vuoksi useat avainhenkilöt olivat kokouksesta poissa ja johtohenkilöt (muistaakseni mm. Harri Vainio) olivat sitä mieltä, että varsinaista perustavaa kokousta on siirrettävä. Niin tapahtui, ja kokous järjestettiin myöhemmin samana vuonna, valitettavasti ajankohtana, jolloin olin kansainvälisessä kokouksessa, enkä voinut osallistua. En siis ole STY:n perustajajäsen. Liityin kyllä aika pian tuoreeseen yhdistykseen, joka alkuvuosina kasvoikin vauhdilla. Siinä vaiheessa, kun olin ensimmäistä kertaa presidentti oli Suomen Toksikologiyhdistys jäsenmäärältään lajissaan suurin maailmassa väestömäärään suhteutettuna.

6. Missä tehtävissä olet toiminut STY:ssä?

Minulla on ollut etuoikeus ja onni toimia monissa tehtävissä STY:ssä: Hallituksen jäsenenä (1986-1999; 2010-2015), presidenttinä (1989-1999; 2010-2013), TOKSIKOLOGI-lehden päätoimittajana (muistaakseni 2005-2015), Toksikologirekisterin rekisteröintilautakunnan puheenjohtajana (vuodesta 2005 alkaen; tämä homma jatkuu yhä). Olimme vuoden 1984 jouluksi palanneet USA:sta Suomeen. Seuraavana vuonna Matti Lang, silloinen presidentti kysyi olisinko kiinnostunut tulemaan yhdistyksen hallitukseen – totta kai; kunniatehtävä. Matin syytä siis kaikki.

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

Olen toiminut kansallisella tasolla useissa toksikologian ja tutkimusetiikan asiantuntijaryhmissä, väitöskirjojen ohjaajana (22 kirjaa), esitarkastajana ja vastaväittäjänä (yli 35 kertaa, vajaa kymmenen

Toksikologi 2/2021

ulkomailla). Suomessa ja ulkomailla olen toiminut professuurien, laboratorioiden ja tutkimushakemusten arvioijana ja monien kansainvälisten tieteellisten lehtien refereenä.

Olen STY:n kunniajäsen – huomionosoitus jota arvostan todella suuresti. Onneksi muita huomionosoituksia ovat saaneet opiskelijani, enkä minä. Toivottavasti ne ovat auttaneet heitä uralla eteenpäin. Minä sain professuurin myötä enemmän kuin olin koskaan uskaltanut toivoa.

8. Mikä olisi unelma-ammattisi toksikologina?

Minulla on tässä iässä loistava tulevaisuus takanapäin, enkä luonnollisesti siksi enää mieti tällaisia kysymyksiä. Työvuosia ajatellessa olen ollut toksikologian unelma-ammattissani. Olen nauttinut täysin siemauksin sekä tutkimuksesta että opetuksesta. Mikään ei ole ollut palkitsevampaa, kuin nähdä lampun syttyvän opiskelijan silmissä jonkin vaikean asian ymmärtämisen takia. Eikä mikään aiheuta samanlaista dopamiinimyrskyä aivoissa kuin se heurekaelämys, minkä kinkkisen ongelman ratkaiseminen synnyttää. Päivääkään en vaihtaisi silti pois: Ilman laakson pohjia ei olisi vuorenhuippujakaan.

9. Mitä harrastat?

Musiikki on ollut elämäni suola. Tutustuin Joukoon aikanaan Tuiran Kamarikuorossa Oulussa. Siinä kuorossa sitten lauloimmekin melkein 50 vuotta. Nyt kun lauluääneni on muisto vain, rentoudun pianon parissa. Kirjat ovat Joukon lisäksi suuri rakkauteni. Olen onnellinen kirjojen keskellä, niitä lukiessa, selatessa, katsellessa. Yksi lapsuudenaikaisista haaveistani oli oma kirjasto. Talossamme Oulussa on nyt sellainen pianon ympärillä – onnen paikka. Minusta ei tule koskaan digitaalisen kirjan ystävää... Käsitöitä olen tehnyt läpi elämän. Olen ommellut kotimme tekstiilit, vaatteita sekä nukeille, että itselleni ja tyttarellemme, virkannut vaunupeittoja sukumme vauvoille ja maskotteja ystäville. Kun tiede takkuu, on helpottavaa saada käsityö valmiiksi ilman suurempia vaikeuksia. Nyt eläkkeellä harrastan myös tiedettä. Tutkimusryhmäämme johtaa nyt hallinnollinen virtuoosi, erinomainen tutkija ja ystäväni farmakologian professori Markus Forsberg. Minä saan paneutua siihen mitä osaan parhaiten, lukemaan, ideoimaan, ohjaamaan ja kirjoittamaan. Olen kiitollinen Itä-Suomen yliopistolle,

Toksikologi 2/2021

joka ei salli emeritan allekirjoittaa rahahakemuksia eikä laskuja, eikä olla muussakaan hallinnollisessa vastuussa.

10. Terveiset toksikologilehden lukijoille?

Toivotan toksikologiyhteisölle eettisesti korkeatasoista, yhteen hiileen puhaltavaa yhteistyötä toksikologian alan kehittämiseksi ja arvostuksen lisäämiseksi. Toksikologia on valitettavan huonosti tunnettu ja ymmärretty tieteenala, ottaen huomioon sen, kuinka globaalisti elintärkeästä asiasta on kysymys. Kemikaalituva maailmamme tarvitsee kipeästi tietoa vieraiden aineiden mahdollisista haitoista luonnolle ja sen osana olevalle ihmiskunnalle. Suosittelen lämpimästi joulunajan lukemiseksi David Attenboroughin kirjaa Yksi elämä, yksi planeetta. Muistiinpanoissani lukee: "Ehkä tärkein kirja, minkä olen lukenut. Maailman nykytrendien aiheuttamat uhat ihmiskunnalle ja planeetallemme, ja ratkaisut niiden estämiseksi. Viisas kirja ja todella helppolukuinen".

Kuopiossa 9.12.2021

Kirsi Vähäkangas

Toksikologi 2/2021



56TH CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETIES OF TOXICOLOGY (EUROTOX 2021) TOXICOLOGY OF THE NEXT GENERATION

VIRTUAL CONGRESS, 27TH SEPTEMBER – 1ST OCTOBER 2021

This year the EUROTOX Congress was organized virtually. The scientific programme included merit and plenary lectures, exhibition and industry sponsored sessions. Total delegate number reached more than 1 200 participants from over 56 countries.

The Congress was opened on September 27th by Prof. Heather Wallace, President of EUROTOX, who e-welcomed participants.

Conditional Educational Courses (CEC) were held during Monday and Tuesday mornings. These courses covered the most urgent and noted items in the field of toxicology. This year's topics covered drug development, nanotoxicology, inflammation, systematic reviews, water safety and toxicity testing. These CEC sessions were planned and organized by extremely talented professionals from their field that highlights the scientific status of the EUROTOX programs. Year after year there are highly experienced professionals who are eager to provide discussions in their specialty field. I had possibility to join in one of these courses; *Advances in conducting systematic reviews for chemical assessment: automation, uncertainty assessment and synthesis.*

The Scientific Program was excellent that included 30 Symposiums, four Industry Symposiums and four Short Oral Communication Sessions. In addition, the EUROTOX-SOT debate and Bo Holmstedt Memorial Fund Lecture, were included as normally.

The Finnish Society of Toxicology

<http://www.toksikologit.fi>

Toksikologi 2/2021

One of the most expected session, the EUROTOX-SOT Debate, had this year interesting topic *"individualized toxicity is the future of risk assessment."* EUROTOX-SOT Debate has been a tradition originated already from the early 1990s. EUROTOX Debater represented Alan R. Boobis (Imperial College London, United Kingdom) claiming that the individualized Toxicity IS the Future of Risk Assessment. Arguments against was given by the SOT Debater Cyril D. Pettit (HESI, Washington, DC.) by claiming that the individualized toxicity is NOT the future of risk assessment. During this fruitful discussion presenters argued around many types of questions; if there would be the opportunity to use "real-world evidence" and personal data collection devices (human biomonitoring) on toxicity from individuals and small populations? Does the future toxicology and risk assessment require this paradigm to include approaches for patients/individuals at a public health–protection scale? How individualized data can be interpreted to huge groups, and should it even be? At the end of the session votes were collected and this year's winner was EUROTOX-Debater Alan R. Boobis.

Working in the field of Regulatory Toxicology is challenging and demanding but at the same time extremely encouraging and inspiring. This was especially learned from the SOT Merit Award Lecture. This lecture described one of the most well-known toxicologist Dr. Henderson's career on the toxicokinetic of inhaled xenobiotics. She worked in the development of novel biomarkers in bronchoalveolar lavage fluid and contributed to the modern field of inhalation toxicology. Dr. Henderson described her career around the topic of "The Exciting Challenge of Working in Regulatory Toxicology" that was really impressive insight of her education and working history.

Many sessions covered interesting topics related to Artificial Intelligence in drug discovery and computational safety, non-animal test methods and NAMS (New Approach Methodologies). One of the key messages from the congress was the progress in developing of NAMs and the use of NAMs in many chemical and toxicological outcome evaluation/risk assessment and possibility how to use them with regulatory decisions as supportive or even at some stage as key tools when evaluation of chemical

Toksikologi 2/2021

risk assessment. These were also highlighted during Short Oral Communication Sessions where I was honored to act as a co-chair with Dr. Mattias Öberg (Karolinska Institutet).

As one of the main mission of the FST delegate is to be heard within the EUROTOX community. This will happen during the Business Council Meeting (BCM) that gathers Societies of Toxicologist together for wrap up last year's activities, give reports from previous congresses and committees. In addition new elections will be ratified and gather votes for current positions under election. For this meeting, I was honored to participate on behalf of our society.

EUROTOX consist different committees that are Executive Committee, Education Sub-Committee, Communication Sub-Committee, Registration Sub-Committee and Corporate Sub-Committee. These Committees guarantees and maintain tasks of the EUROTOX organization. During the BCM I was ratified to a member of the Communication Sub-Committee. At the end of the meeting the transfer of Power between Heather Wallance and Felix Carvalho was declared.

I am happy to be actively involved within the EUROTOX activities and I am looking forward next year's activities also within the FST. I truly hope that we have possibility to organize Annual Meeting and Symposium in Tallin with our Estonian colleagues if the situation with pandemic allows.

I wish all our members joyful Christmas time.

Greta Waissi

VP, Finnish Society of Toxicology

The Finnish Society of Toxicology

<http://www.toksikologit.fi>

ETHICS OF GENOTYPE DISCLOSURE

De Suchetana, School of Pharmacy, Faculty of Health Sciences, University of Eastern Finland ISBN: 978-952-61-3798-8

DATE: 18.6.2021

ABSTRACT

In current biomedical practices, respect for autonomy is an important ethical consideration. In health-related decision-making, respecting one's autonomy requires provision of adequate and understandable information and additional support to enable voluntary and well-informed decision.

The aim of this thesis project was to assess the ethical practices related to genotype disclosure in DTC GT (Direct-to-consumer genetic tests) and research settings.

The thesis consists of three sub-studies. In the first study, quantitative and qualitative content analyses of nutrigenetic DTC GT websites (n=38) were carried out with the help of a codebook developed for the purpose. The findings from the content analyses of the DTC GT websites showed that the information provided in the websites on the tests and company practices was inadequate and sometimes even inaccurate and misleading. The presentation of critical information, such as potential risks of availing DTC GT, was difficult to access and to understand. Also, the findings suggested a lack of appropriate ways to obtain consumers' informed consent in relation to the genetic testing and other uses of the samples and data. The second and third studies involved development of an ethics questionnaire to be used in scientific studies on polygenic diseases where genetic susceptibility is revealed. Original design was based on the literature and discussions among the research group members. The questionnaire was implemented for the first time in a nutrigenetic study (ApoE₄mot) where participants (n=250) had the opportunity to receive their APOE allele status. The responses obtained from the ApoE₄mot participants were quantitatively analyzed. In the third study, modifications to the ethics questionnaire was carried out based on the responses of ApoE₄mot participants, literature as well as discussions among the research group members.

Toksikologi 2/2021

Current practices of the DTC GT companies raise concerns as they tend to disregard the ethical practices recommended in the literature. The developed ethics questionnaire was found to be useful in probing participants' knowledge and perceptions. The amended version of the questionnaire is expected to undergo further field studies and modifications to be validated as a tool to study ethics within research revealing genotype.

De Suchetana, Tieto perimästä ja etiikka ISBN: 978-952-61-3798-8

TIIVISTELMÄ

Nykyisessä biolääketieteessä autonomian kunnioitus on tärkeä eettinen näkökohta. Terveysteen liittyvässä päätöksenteossa yksilön autonomian kunnioittaminen vaatii riittävän ja ymmärrettävän tiedon tarjoamista, ja lisätukea jotta vapaaehtoinen ja tietoon perustuva päätös olisi mahdollinen. Tämän väitöstutkimuksen tarkoituksena oli arvioida eettisiä käytäntöjä, jotka liittyvät geenitietojen antamiseen kuluttajille suoraan internetissä tarjottavien geenitestien (direct-to-consumer genetic tests eli DTC GT) tai tieteellisen tutkimustyön yhteydessä.

Väitöstutkimus koostuu kolmesta osatutkimuksesta. Ensimmäisessä kehitettiin lomake, jonka avulla tutkittiin kvantitatiivisella ja kvalitatiivisella sisällön analyysillä nutrigenetiikkaan tarkoitettujen testien selostuksia DTC GT yhtiöiden (n=38) internet-sivuilla. DTC GT internet-sivujen sisällön analyysi osoitti, että internetsivuilla tarjottu tieto testeistä ja yhtiöiden toimintatavoista oli riittämätöntä, joskus jopa epätarkkaa ja harhaanjohtavaa. Oli vaikeaa päästä käsiksi sellaiseen kriittiseen tietoon kuten esimerkiksi DTC GT testaamisen riskit. Tarjottua tietoa oli myös vaikea ymmärtää. Lisäksi havaittiin, että asianmukaiset asiakkaiden tietoon perustuvat suostumukset geenitestaukseen ja näytteiden ja siitä saadun tiedon muuhun käyttöön puuttuivat.

Toisessa ja kolmannessa osatutkimuksessa kehitettiin etiikan kyselylomake, joka on tarkoitettu käytettäväksi sellaisissa tieteellisissä tutkimuksissa, joissa tutkittaville kerrotaan geneettisestä herkyydestä monigeenisiin tauteihin. Alkuperäinen lomake perustui kirjallisuuteen ja

Toksikologi 2/2021

tutkimusryhmän keskusteluihin. Kyselylomaketta käytettiin ensimmäisen kerran nutrigenetiikan tutkimuksessa (ApoEmot), jossa osallistujilla (n=250) oli mahdollisuus saada tietää APOE geenimuotonsa. ApoEmot tutkimukseen osallistuneilta saadut vastaukset analysoitiin kvantitatiivisesti. Kolmannessa osatutkimuksessa etiikan kyselykaavaketta muutettiin ApoEmottutkimukseen osallistuneiden vastausten, kirjallisuuden ja tutkimusryhmän keskustelujen perusteella.

Nykyiset DTC GT-yhtiöiden toimintatavat jättävät huolestuttavasti ottamatta huomioon ne eettiset käytännöt, joita kirjallisuudessa suositellaan. Kehitetty etiikan kyselylomake osoittautui hyödylliseksi selvittäessä tutkimukseen osallistuneiden tietoja ja käsityksiä. Muokatun kyselykaavakkeen yleisempi käyttö työkaluna tutkimuksissa, joissa paljastetaan geneettistä tietoa, vaatii vielä validointia uusissa tutkimuksissa ja mahdollisia muutoksia niiden perusteella.

Toksikologi 2/2021

EFFECTS OF PIOGLITAZONE, BETA-NAPHTHOFLAVONE AND AFLATOXIN B₁ ON GENE EXPRESSION PROFILES IN HUMAN TROPHOBLASTS IN VITRO

Rami El-Dairi, School of Pharmacy, Faculty of Health Sciences, University of Eastern Finland ISBN: 978-952-61-3794-0

DATE: 21.6.2021

ABSTRACT Various chemicals such as pharmaceuticals and environmental contaminants can exert adverse effects on fetal development. The placenta is an endocrine organ that also regulates the passage of endogenous and xenobiotic compounds between the mother and the fetus during pregnancy. The human placenta has unique tissue-specific properties including a distinct set of transcription factors that are highly expressed in placenta such as peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) and aryl hydrocarbon receptor (AhR). PPAR γ and AhR play vital roles in regulating placental functions including placental development and xenobiotic metabolism, respectively.

In this thesis, the effects of a PPAR γ -agonist pioglitazone and an AhR-agonist β naphthoflavone (BNF) were investigated on transcriptional responses in human primary trophoblasts to reveal their potential target genes and gene networks. In addition, the effect of aflatoxin B₁ (AFB₁) on gene expression profiles in trophoblasts was studied. AFB₁ is a common food contaminant that causes acute and chronic toxicity and can be transferred and metabolized through the placenta. The trophoblasts were isolated from full term placentas after delivery and were exposed to pioglitazone, BNF or AFB₁. A gene expression profiling analysis was performed, and Ingenuity Pathway Analysis (IPA) was used to identify the biological functions and regulatory networks among the dysregulated genes. Neither BNF nor AFB₁ affected cell viability at the concentration selected for Gene expression array analysis as determined by the 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (MTT) assay.

The Finnish Society of Toxicology

<http://www.toksikologit.fi>

Toksikologi 2/2021

The functionality of the 8 trophoblasts was confirmed by determinations of induced cytochrome P₄₅₀ (CYP)_{1A1} mRNA levels and ethoxy-O-deethylase activity in BNF exposed trophoblasts in comparison to untreated control cells.

Gene expression analysis revealed that pioglitazone and BNF affected the regulation of especially those genes involved in cellular growth and invasion, the inflammatory response, as well as lipid metabolism and cholesterol uptake, whereas AFB₁ affected genes related to placental growth, endocrine signalling, energy homeostasis and cell cycle regulation in primary trophoblasts. Pioglitazone was associated significantly with 69 altered genes (32 up- and 37 downregulated \pm 2-fold), BNF 321 genes (64 up- and 257 downregulated \pm 1.5-fold), and AFB₁ 170 genes (46 up- and 124 downregulated \pm 1.5-fold) in primary trophoblasts when compared to control cells. There were only six genes, whose expression was changed in response to all three treatments: chorionic gonadotropin beta $\frac{1}{2}$, CGB₃, corticotropin releasing hormone, chorionic somatomammotropin hormone like 1, growth hormone 1 and pyruvate dehydrogenase. These genes are important regulators of pregnancy maintenance as well as placental and fetal growth.

In conclusion, in placental trophoblast cells, pioglitazone, BNF and AFB₁ modulated gene expression each with its own distinct pattern. These studies represent novel information about placental gene expression and provide insights into how chemicals may disrupt normal placental physiological functions in pregnant women.

Toksikologi 2/2021

EL-Dairi, Rami Pioglitatsonin β -naftoflavonin ja aflatoksiini B₁:n vaikutukset geenien ilmentymiseen ihmisen istukan viljellyissä trofoblasteissa Kuopio: Itä-Suomen yliopisto Publications of the University of Eastern Finland Dissertations in Health Sciences 625. 2021, 127 p. ISBN: 978-952-61-3794-0

TIIVISTELMÄ Monet kemialliset altisteet kuten lääkeaineet ja ympäristökemikaalit voivat vaikuttaa haitallisesti sikiön kehitykseen. Istukka on endokrinologinen eli hormoneja tuottava elin, joka säätelee sekä elimistön omien aineiden että vierasaineiden kulkeutumista äidin ja sikiön välillä raskauden aikana. Ihmisen istukalla on monia vain sille ominaisia piirteitä kuten kudosspesifinen geeninsäätelytekijöiden ilmentyminen. Istukassa runsaasti ilmentyviä geeninsäätelytekijöitä ovat esimerkiksi aryylhiilivetyreseptori (AhR) ja peroksisomi-proliferaattorin aktivoima reseptori gamma (PPAR γ).

Tässä väitöskirjassa tutkittiin PPAR γ -agonisti pioglitatsonin, AhR-agonisti β naftoflavonin (BNF) ja homemyrky aflatoksiini B₁:n (AFB₁) vaikutusta geenien ilmentymiseen viljellyissä ihmisen istukan trofoblasteissa. Trofoblastit eristettiin istukasta ja altistettiin pioglitatsonille, BNF:lle ja AFB₁:lle. Laajamittaisen geenien ilmentymisanalyysin jälkeen geenien ilmentymisprofiilien muodostamia säätelyverkkoja ja signaalintireittejä analysoitiin käyttämällä Ingenuity Pathway Analysis (IPA) -ohjelmistoa. BNF ja AFB₁ eivät vaikuttaneet solujen elinkykyyn transkriptomiikka-analyysiin käytetyillä pitoisuuksilla. Trofoblastien toimintakyky varmistettiin BNF:llä altistetuissa soluissa mittaamalla soluista sytokromi P₄₅₀ (CYP)_{1A1} geenin aktivaatiota ja etoksiresorufiini-O-deetylaasientsyymin (EROD) aktiivisuuden nousua.

Geenien ilmentymisanalyysin perusteella pioglitatsoni ja BNF vaikuttivat ihmisen trofoblasteissa erityisesti solujen kasvuun ja invasoitumiseen, tulehdusvasteeseen sekä lipidimetaboliaan ja kolesterolin soluunottoon liittyvien 10 geenien säätelyyn, kun taas AFB₁ vaikutti geneihin, jotka osallistuvat istukan kasvuun, hormonaaliseen signaalointiin, energiatasapainoon ja solusyklin säätelyyn. Pioglitatsoni vaikutti istukan trofoblasteissa merkittävästi 69 geenin (32 ylöspäin ja 37 alaspäin ilmentynyttä geeniä, ≥ 2 kertainen muutos), BNF puolestaan vaikutti 321 geenin (64 ylöspäin- and 257 alaspäin ≥ 1.5 kertainen muutos), ja AFB₁ 170 geenin (46 ylöspäin- and 124 alaspäin ≥ 1.5 -kertainen

Toksikologi 2/2021

muutos) ilmentymiseen, kun altistettuja soluja verrattiin altistamattomiin soluihin. Ainoastaan kuuden geenin ilmentyminen muuttui merkittävästi kaikilla käsittelyillä. Nämä geenit olivat istukkahormonit $\beta_{1/2}$ ja β_3 , kortikotropiinia vapauttava hormoni, istukan somatomammotropiinin kaltainen hormoni-1, kasvuhormoni-1 ja pyruvaattidehydrogenaasi, jotka ovat tärkeitä raskauden ylläpidon sekä istukan ja sikiön kasvun säätelijöitä.

Yhteenvetona voidaan todeta, että pioglitatsonin, BNF:n ja AFB₁:n säätelemät geenien ilmentymisprofiilit istukan trofoblasteissa olivat keskenään erilaisia. Tämä tutkimus tuo uutta tietoa geenien ilmentymisestä istukassa ja lisää ymmärrystämme siitä, miten kemikaalit voivat häiritä istukan toimintaa raskausaikana.

Toksikologi 2/2021

PROTEIN KINASE C ACTIVATORS AS ANTICANCER AGENTS: COMPOUND DEVELOPMENT AND PHARMACOLOGICAL CHARACTERIZATION

Ilari Tarvainen: Division of Pharmacology and Pharmacotherapy Faculty of Pharmacy University of Helsinki Finland, ISBN 978-951-51-7700-1

DATE: 3.12.2021

ABSTRACT Cancer can be regarded as a group of diseases involving the uncontrolled division of cells and it is a leading cause of death worldwide. Abnormal function of protein kinases underlies pathogenesis of various cancers, making them one of the most important primary drug targets in search of novel cancer therapies. Protein kinase C (PKC) is a serine/threonine kinase; the activation of which could be beneficial in treating some forms of cancer. We have previously discovered and synthesized a series of isophthalic acid derivatives (HMIs) that act as partial agonists of PKC without inducing down-regulation of PKC. Some of them have previously shown potent anti-proliferative activity in cultured human cervical cancer cells and prostate cancer cell lines.

The first aim of this thesis project was to characterise the effects of isophthalate HMI-1a3 on colorectal cancer (CRC) cells and to unravel the non-PKC mediators of HMI-1a3 induced effects. The effects on cell viability, proliferation, kinase profile and protein levels were investigated using colorimetric cytotoxicity assays, high-content analysis, Pamgene® kinase assay and western blotting, respectively. HMI-1a3 exhibited cytotoxic, antiproliferative and apoptosis inducing effects in CRC cell lines. Cytotoxic effects were not PKC-dependent, but instead, the kinase profile together with commercially available pharmacological tools revealed that protein kinase A (PKA) plays a key role in the HMI-1a3 induced decrease in CRC cell viability.

The Finnish Society of Toxicology

<http://www.toksikologit.fi>

Toksikologi 2/2021

The second aim of this thesis was to further develop and characterise novel PKC activators. We characterised the structure-activity relationships (SAR) of novel pyrimidine and pyridine analogues of HMIs and prostate specific antigen (PSA) and prostate specific membrane antigen (PSMA) targeted 4β -phorbol ester derivatives. The SAR of novel HMIs were studied using a radioligand displacement assay and cellular kinase activity assay AlphaLISA®. The binding of 4β -phorbol ester derivatives to PKC α and their effects on cell viability and protein levels of prostate cancer cell lines were investigated using a radioligand displacement assay, colorimetric cytotoxicity assays and western blotting, respectively. The results demonstrated that pyrimidine analogues of HMIs showed no affinity to PKC α , whereas pyridine derivatives demonstrated similar binding and PKC-dependent ERK1/2 phosphorylation as HMIs. The 4β -phorbol ester derivatives bind to PKC α and decrease the viability of prostate cancer cell lines apart from the PSA or PSMA expression. In addition, 4β -phorbol ester derivatives downregulated PKC α , PKC δ and PSMA.

In conclusion, PKA was recognised as a novel target of HMI-1a3 and the antiproliferative and cytotoxic effects of HMI-1a3 on CRC cells reinforce its potential as a lead for anti-cancer drug discovery. Furthermore, these studies confirm the importance of developing PKC targeted compounds that do not induce PKC downregulation. Pyridine analogues were also identified as a novel scaffold for future assessment and development of HMIs.

TIIVISTELMÄ Syöpä on yleisnimitys hyvin suurelle joukolle erilaisia sairauksia. Syövällä viitataan solujen hallitsemattomaan jakautumiseen, joka johtaa useimmiten kiinteän kasvaimen muodostumiseen. Solun keskeisiä toimintoja säätelevien proteiinikinaasien poikkeavan toiminnan on havaittu olevan useiden syöpien taustalla, ja siksi ne ovatkin olleet jo pitkään uusien syöpälääkkeiden kehittelyn kohteena. Proteiinikinaasi C (PKC) käsittää joukon seriini/treoniini kinaaseja, joiden on osoitettu osallistuvan useisiin solutoimintoihin, kuten solujen jakaantumiseen, liikkumiseen ja apoptoosiin. Johtuen PKC:n asemasta solun keskeisissä toiminnoissa, ei ole yllättävää, että sillä on todettu olevan merkittävä rooli myös muun muassa syövän kehittämisessä, ja sen aktivaatio voisi olla

Toksikologi 2/2021

hyödyllinen lähestymistapa joidenkin syöpien hoidossa. Ryhmässämme on aikaisemmin kehitetty joukko PKC:n aktiivisuuden muuntelijoita, isoftaalihappo johdannaisia, joiden on havaittu olevan toksisia syöpäsoluille ja estävän niiden kasvua, kuitenkin vaikuttamatta haitallisesti hyvänlaatuisiin soluihin.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää lupaavimman isoftaalihappojohdannaisen HMI-1a3 vaikutuksia suolistosyövän solumalleissa, sekä tutkia havaittujen vaikutusten mekanismeja. HMI-1a3:n vaikutuksia solujen elinkykyisyyteen ja morfologiaan tutkittiin hyödyntämällä kolorimetrisiä sytotoksisuuden määrittämiä ja niin kutsuttua high-content analyysiä. Proteiinien ilmentymistä soluissa tutkittiin western blot –menetelmällä, ja vaikutuksia solujen kinaasiprofiiliin tutkittiin Pamgene® kinaasimäärityksellä. HMI-1a3 oli toksinen käytetyille suolistosyöpäsoluille: se esti niiden jakautumista sekä aiheutti apoptoosia. Sytotoksisuus ei kuitenkaan ollut PKC-välitteistä, mutta kinaasimäärityksen ja kaupallisten farmakologisten työkalujen avulla onnistuimme selvittämään, että proteiinkinaasi A on merkittävässä roolissa HMI1a3:n aiheuttamissa vaikutuksissa.

Lisäksi tavoitteena oli kehittää ja tutkia uusia PKC aktivaattoreita. Näin ollen Isoftaalihappojohdannaisten pohjalta kehitettyjen pyrimidiini- ja pyridiiniyhdisteiden rakenneaktiivisuussuhteita määritettiin, sekä prostataspesifistä antigeeniä (PSA) ja eturauhasspesifistä kalvoantigeenia (PSMA; (eng.) prostate specific membrane antigen) ilmentäviin syöpäsoluihin kohdennettujen forboliesteri aiholääkemolekyylien, rakenne-aktiivisuussuhteita tutkittiin. Pyrimidiini- ja pyridiiniyhdisteiden sitoutumista PKC:in tutkittiin syrjäytymiskokeessa, ja niiden kinaasiaktiivisuutta mitattiin AlphaLISA tekniikalla. Myös forboliesteriyhdisteiden sitoutumista PKC α :n tutkittiin syrjäytymiskokeessa, minkä lisäksi niiden vaikutuksia solujen elinkykyyn tutkittiin kolorimetrisillä sytotoksisuuden määrittämissä kokeilla, ja proteiinien ilmentymistä soluissa tutkittiin western blot –menetelmällä. Tuloksista kävi ilmi, että isoftaalihappojohdannaisten pohjalta kehitetyt pyrimidiiniyhdisteet eivät sitoudu PKC α :an, kun taas pyridiiniyhdisteet sitoutuivat PKC α :n ja fosforyloivat ERK1/2:a samalla tavalla kuin isoftaalihappo johdannaiset. Forboliesteriyhdisteiden osoitettiin sitoutuvan voimakkaasti PKC α :n, ja olevan toksisia tutkituissa eturauhassyöpäsolulinjoissa

Toksikologi 2/2021

riippumatta PSA:n tai PSMA:n ilmentymisestä. Tämän lisäksi forboliesteriyhdisteet vähensivät PKC α :n, PKC δ :n ja PSMA:n ilmentymistä soluissa.

Tässä tutkimuksessa havaitut HMI-1 α 3:n sytotoksiset ja solujen jakautumista vähentävät vaikutukset suolistosyöpäsoluissa, vahvistavat sen asemaa isoftaalihappo johdannaisten johtoyhdisteenä syöpälääkekehityksessä. Tämän lisäksi PKA tunnistettiin uutena HMI-1 α 3:n vaikutuskohteen. Lisäksi pyridiiniyhdisteiden havaittiin olevan lupaava uusi alusta tulevien isoftaalihappo johdannaisten kehityksessä. Kaiken kaikkiaan tämän tutkimuksen tulokset vahvistavat, että PKC aktivaattoreiden kehityksen tulisi keskittyä yhdisteisiin, jotka eivät kuitenkaan aiheuta PKC:n hajoamista.

Toksikologi 2/2021

STY:N TOKSIKOLOGIREKISTERIN UUTISIA NEWS FROM THE FST TOXICOLOGY REGISTER

STY:n TOKSIKOLOGIREKISTERIN UUTISIA

Joulukuussa 2020 EUROTOX lähestyi kansallisia rekistereitä kirjeellä, mikä käsitteli rekisteröityjen toksikologien jatkuvaa ammatillista kehittämistä (continued professional development). EUROTOXin rekisteriohjeissa vuodelta 2016 vaaditaan vuodessa vähintään viiden päivän verran jatkokoulutusta. Monilla rekisteröidyillä toksikologeilla vuosittainen EUROTOX-kongressi ja muut kansainväliset ja kansalliset toksikologian kokoukset muodostavat usein suurimman osan jatkokoulutuksesta. COVID-19-pandemia on vakavasti häirinnyt kongressien ja koulutustilaisuuksien järjestämistä. Tätä on osittain pystytty korvaamaan virtuaalikokouksilla, webinaareilla ja muilla online-mahdollisuuksilla.

EUROTOXin hallitus on tässä tilanteessa ohjeistanut kansallisia rekistereitä seuraavasti:

1. Kansallisten rekistereiden pitäisi voimakkaasti korostaa jatkuvan koulutautumisen merkitystä rekisteröidyille toksikologeille.
2. Vaatimukseen viiden päivän koulutuksesta vuosittain pitäisi suhtautua tässä erityistilanteessa joustavasti ja hyväksyä online-koulutukset, jos ne liittyvät toksikologiaan.
3. Koska virtuaalikokouksia järjestetään, haluaa EUROTOX palata mahdollisimman pian 5 päivän jatkokoulutusvaatimukseen.
4. Rekisteröityjä toksikologeja olisi rohkaistava dokumentoimaan jatkokoulutuksensa; esim. kongressien suhteen vähintään todiste rekisteröitymisestä kokoukseen.
5. Kansallisten rekistereiden tulisi luoda systeemi jatkokoulutukseen kelpaavien aktiviteettien (kokouksiin osallistumisen lisäksi mm. toksikologian koulutukseen osallistuminen, toksikologian alan julkaisut, asiantuntijatehtävät toksikologiassa) dokumentointia ja arviointia varten.

Toksikologi 2/2021

6. Ennen kaikkea kansallisten rekistereiden kommunikointi jäsenten kanssa ja tarvittaessa ohjaaminen ovat ensiarvoisen tärkeitä.

STY:n ylläpitämän toksikologirekisterin rekisterilautakunta on vaatinut ammattitaidon ylläpitämisen osoittamista uusintahakemuksissa. Koska EUROTOX voi tiukentaa vaatimuksiaan jatkuvan kouluttautumisen dokumentaation suhteen, haluaa rekisterilautakunta muistuttaa toksikologeja omien toksikologiaan liittyvien aktiviteettien dokumentoinnin tärkeydestä. Kunkin olisi hyvä omalla kohdallaan miettiä, tuleeko EUROTOXin ohjeissa mainittu 5 päivän kouluttautumisvaatimus vuodessa omalla kohdalla täytetyksi. Emme ole tässä vaiheessa luomassa mitään uutta systeemiä jatkokoulutuksen dokumentointia ja evaluointia varten, vaan jatkamme evaluointia uusintahakemusten käsittelyssä, ja jätämme vastuun dokumentoinnista rekisterin jäsenille. Asiaan palataan, mikäli EUROTOX alkaa vaatia tiukempaa politiikkaa.

Kirsi Vähäkangas

Marjo Huovinen

Rekisterilautakunnan puheenjohtaja

Rekisterilautakunnan sihteeri

NEWS FROM THE FST TOXICOLOGY REGISTER

In December 2020, EUROTOX approached National Registers with a letter on continued professional development (CPD) of European registered toxicologists (ERTs). The EUROTOX Guidelines for Registration 2016 stipulate that such activities comprise at least five working days per year. For many ERTs the annual EUROTOX congress and other international and national toxicology meetings often comprise the majority of their CPD activities. The COVID-19 pandemic has severely interfered with the organization of congresses and educational activities. They have been partly replaced by virtual meetings, webinars and other online possibilities.

The EUROTOX Executive Committee has in this situation provided the following guidance for National Registers:

The Finnish Society of Toxicology

<http://www.toksikologit.fi>

Toksikologi 2/2021

1. National Registers should strongly stress the importance CPD for the ERTs.
2. The requirement for five days CPD per year should be handled flexibly and accept online education provided there is clear link to toxicology.
3. Because virtual meetings are organized, EUROTOX wants to return the requirement for CPD of 5 days as soon as possible.
4. ERTs should be encouraged to document their CPD activities; for instance, as to congresses to save at least a document of their registration.
5. National Registers should create a system to document and evaluate CPD activities (in addition to congresses e.g. participation in academic teaching in toxicology, publications in toxicology, expert assignments in toxicology).
6. Above all, it is vital that National Registers maintain communication with their members and are ready to provide guidance.

The Registration Committee of the FST Register of Toxicologists has required documentation of CPD in the reapplication for the Register. Because EUROTOX can tighten its requirements for the documentation of CPD in the future, the Registration Committee wants to remind its members of the importance to document their CPD activities. Everyone should pay attention whether the requirement of five days of CDP per year is fulfilled by their activities. At this point we are not planning to create any new system to document and evaluate CPD of our members. We will continue the evaluation during the process of handling the reapplication to the Register. The responsibility for documentation is left with the members themselves. We will get back to this when and if the EUROTOX starts a stricter policy.

Kirsi Vähäkangas

Marjo Huovinen

Chair of the Registration Committee

Secretary of the Registration Committee

The Finnish Society of Toxicology

<http://www.toksikologit.fi>

Toksikologi 2/2021

VUOSIKOKOUSKUTSU / THE ANNUAL MEETING 2022

Finnish Society of Toxicology will arrange a Joint Scientific
Symposium with Estonian colleagues!

Also, Annual meetings of
both Societies will be arranged in Tallinn.



FUTURE DIRECTIONS IN TOXICOLOGY

Symposium of the Estonian and Finnish Societies of Toxicology

Annual Meetings

24.-25.5.2022

Tallinn, Estonia

The Finnish Society of Toxicology

<http://www.toksikologit.fi>

Toksikologi 2/2021

Sessions; *Biomonitoring, In silico toxicology, Emerging toxicants.*

Confirmed speakers, e. g.

Jaanus Harro, University of Tartu

Panu Rantakokko, Finnish Institute for Health and Welfare

Tiina Santonen, Finnish Institute of Occupational Health

Hans Orru, University of Tartu

Dario Greco, University of Tampere

Uko Maran, University of Tartu

SAVE THE DATES!

The Finnish Society of Toxicology

<http://www.toksikologit.fi>

SUOMEN TOKSIKOLOGIYHDISTYKSEN VUOSIKOKOUS 2022**Asialista:**

1. Kokouksen avaus, laillisuus ja päätösvaltaisuus
2. Kokouksen puheenjohtajan, sihteerin, pöytäkirjatarkastajien ja ääntenlaskijoiden valinta
3. Työjärjestyksen hyväksyminen
4. Yhdistyksen vuosi- ja tilikertomusten hyväksyminen sekä tilinpäätöksen vahvistaminen
5. Vastuuvapauden myöntäminen tilivelvollisille
6. Toimintasuunnitelman vahvistaminen vuodelle 2023
7. Jäsenmaksujen, kannattajajäsenmaksun ja vuoden 2023 talousarvion vahvistaminen
8. Hallituksen jäsenten valinta toimintakaudeksi 2023–2024
9. Hallituksen puheenjohtajan, varapuheenjohtajan, sihteerin ja taloudenhoitajan valinta toimintavuodeksi 2023.
10. Kahden toiminnantarkastajan ja 1–2 varatoiminnantarkastajan valinta toimintavuodeksi 2022
11. Suomen Toksikologian Kansalliskomitean valitseminen
13. Seuraavan kokouksen järjestäminen
14. Ilmoitusasiat
15. Muut esille tulevat asiat
16. Kokouksen päättäminen

Toksikologi 2/2021

JÄSENTIEDOTTEET – JÄSENMAKSU 2021

Jos vuoden 2021 jäsenmaksu on maksamatta, tulle sinun olla yhteydessä STY:n taloudenhoitajaan taloudenhoitaja@toksikologit.fi

JÄSENTIEDOTE – JÄSENMAKSUN 2021 MAKSAMINEN

Summa: 30 €, kannattajajäsen 200 €

Ilmoitathan meille, mikäli sähköpostisi on muuttunut!

Muutoksen voit tehdä Suomen toksikologiyhdistyksen kotisivuilla (www.toksikogit.fi -> yhdistyksen toiminta -> jäsenyys) tai alla olevalla lomakkeella.

OSOITTEEN- JA NIMENMUUTOSILMOITUS

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

Palautus: sihteeri@toksikologit.fi

The Finnish Society of Toxicology

<http://www.toksikologit.fi>

Toksikologi 2/2021

Jäsenanomuslomake on ladattavissa myös yhdistyksen kotisivuilta
(www.toksikogit.fi -> yhdistyksen toiminta -> jäsenyys)

JÄSEANOMUS / MEMBERSHIP APPLICATION

FINNISH SOCIETY OF TOXICOLOGY SUOMEN TOKSIKOLOGIYHDISTYS RY

Name (last, first): _____

Year of birth: _____

Title or profession: _____

E-mail: _____

Telephone: _____

Workplace: _____

Currently studying full-time towards an academic degree; university:

A brief description of earlier activity, particularly related to toxicology (e.g. education, speciality):

Referees (members of the society):

Name

Name

Date: _____

Applicant's signature: _____

Return to the secretary of FST by email: sihteeri@toksikogit.fi

The Finnish Society of Toxicology

<http://www.toksikogit.fi>

