

TOKSIKOLOGI

Suomen Toksikologiyhdistyksen virallinen
jäsenlehti 2/2025



Suomen Toksikologiyhdistys ry
Finnish Society of Toxicology

Toksikologi 2/2025

SISÄLLYSLUETTELO

Pääkirjoitus	4
Puheenjohtajan palsta.....	5
Suomen Toksikologiyhdistyksen hallitus vuonna 2025	7
STY Symposium 2025	9
Xenobiotic metabolism in toxicological and historical perspective	11
Toxicity to safety (ToxiSa) - Mobility in Kuopio and in Pretoria, South Africa	20
Tapaa toksikologi 1 – Hannu Komulainen	24
Tapaa toksikologi 2 – Johanna Yli-Öyrä	27
Interplay of Climate Change, Pollen, and Pathogens: An Experimental Investigation into the Effects of a Changing Environment	29
Trapping of CYP bioactivated drugs and xenobiotics	33
Metabolic effects of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy	37
Raportti: SOT 2025, Orlando, Florida	40
EUROTOX 2025, Athens Greece.....	42
Congress report from 59th EUROTOX 2025.....	46
Valmistuneet 2025	49
Vuosikokous 2026	50
Jäsentiedotteet.....	51

Toksikologi 2/2025

Kustantaja ja toimitus: Suomen Toksikologiyhdistys r.y.



Suomen Toksikologiyhdistys ry
Finnish Society of Toxicology

Päätoimittaja

Risto Juvonen (risto.juvonen@uef.fi)

Toimituskunnan muut jäsenet:

Henriikka Hakomäki (henriikka.hakomaki@uef.fi)

Marjo Huovinen (marjo.huovinen@uef.fi)

Merja Korkalainen (merja.korkalainen@thl.fi)



Risto Juvonen



Marjo Huovinen



Henriikka Hakomäki



Merja Korkalainen

PÄÄKIRJOITUS

Yhteistyössä on kahdella tai useammalla yhteinen tavoite, jonka saavuttamiseksi urakoidaan yhdessä. Toksikologien yhteinen tavoite on tuottaa parasta mahdollista tietoa aineiden ja muiden tekijöiden vaaroista, jotta niiden käytöstä ei syntyisi haittaa. Se on tärkeä palanen rakennettaessa kaikille ihmisille turvallisempaa maailmaa. Toksikologia on luonteeltaan siinä tarvittavan osaamisen ja työskentelytapojen takia yhteistyön tekemistä. Toksikologeilta vaaditaan monen eri alan ymmärrystä ja yhdistämistä. Näitä aloja ovat kemia, biokemia, lääketiede, patologia, farmasia, epidemiologia, eläintiede, solubiologia, biologia, ympäristötiede, ja ymmärrystä yhteiskunnasta sekä analyysien tekemiseen ja esittämiseen liittyviä taitoja. Toksikologin on tärkeä tietää niistä perusteet ja on tärkeää, että jollakin näistä aloista olisi vahvaa ja syvällistä osaamista. Yksittäiset ihmiset eivät kuitenkaan kykene hallitsemaan kaikkia näitä aloja yksityiskohtaisesti ja syvällisesti. Parhaaseen lopputulokseen päästään, kun eri alojen erityisosaamista hyödynnetään työskentelemällä yhdessä, kokoamalla ajantasaisinta ja kattavasti tietoa yhteen sekä tekemällä niistä loogisia, selkeitä, ja tieteellisen tutkimukseen perustuvia raportteja, selontekoja ja esityksiä.

Suomen toksikologiyhdistyksessä tehdään myös runsaasti hedelmällistä yhteistyötä. Sen hallitukseen kuuluu eri alojen osajia, ja hallituksen jäsenet ovat eri puolilta Suomea. Vuosikokouksia järjestetään vuoron perään eri puolilla Suomea. Vuosikokouksen tieteellinen ohjelma rakennetaan monipuoliseksi ja aiheet valitaan edustamaan toksikologian eri puolia ja näkemyksiä. Ulkomaisia alansa huippuja kutsutaan puhujiksi. Tämän vuoden vuosikokouksesta on lehdessämme poimintoja, yhteenvedoita ja kuvakokoelma. Lehdessä on myös kokemuksia ja havaintoja EUROTOX:n ja SOT:n tieteellisistä kokouksista. Suomen toksikologiyhdistys on EUROTOX:in ja IUTOX:in kansallinen jäsen ja tekee niissä yhteistyötä kansainvälisillä foorumeilla. Yhdistyksemme jäseniä on toiminut näiden yhteisöyhdistysten toimielimissä. Huomionarvoisia esimerkkejä yhdistyksestämme ovat Jyrki Liesivuoren puheenjohtajuus EUROTOX:ssa 2006–2012 ja Kai Savolaisen toiminta IUTOX:n sihteerinä 1992–1998. EUROTOX järjestettiin Helsingissä 2019 ja IUTOX 2004 Tampereella.

Tämä lehti on myös yhteistyön tulos. Toimituskunta on kevästä lähtien pitänyt yhteisiä palaverieita ja pohtinut lehden sisältöä. Nyt vuoden 2025 toinen numero on lukijoiden luettavissa. Vuosikokouksessa iloksemme kuulumme, että aikaisemmissa lehdissä on ollut mielenkiintoista luettavaa. Toivottavasti tämänkin lehden sisällöstä sitä löytyy monelle lukijalle. Tästä lehdestä voit lukea Hannu Komulaisen ja Johanna Yli-Öyrän vastaukset tuttuihin Tapaa toksikologi -kysymyksiin, kolmen väitöskirjan lyhennelmät, aikaisemmin tässä mainitut kokousraportit sekä puheenjohtajuuden tänä vuonna päättävän Greta Waissin terveiset.

Hyvää talvea ja joulunaikaa sekä onnellista ja yhteistyöntäyteistä vuotta 2026.

Risto Juvonen ja lehtemme toimituskunta

PUHEENJOHTAJAN PALSTA

Dear members,

It has been a true privilege to serve as the Chair of the Finnish Society of Toxicology. As my term comes to an end at the close of this year, I would like to take a moment to reflect on the past years, express my gratitude, and share some impressions from recent events.

Serving as Chair has been both inspiring and rewarding. I have had the opportunity to collaborate with dedicated colleagues, represent our society in various forums, and witness how Finnish toxicology continues to grow in both scientific excellence and societal relevance.

One of the highlights of this year was the EUROTOX 2025 Congress, held on 14–17 September in Athens at the Megaron International Conference Centre. The congress theme, *"Toxicology addresses society's real-life risks for sustainable health and well-being,"* emphasized the expanding role of toxicology in addressing real-world challenges and promoting sustainability.

The congress featured excellent keynote lectures, interactive sessions, and lively discussions — including the traditional SOT/EUROTOX debate — that showcased the diversity and vitality of our field. Emerging topics such as in silico approaches, risk assessment innovation, and the integration of toxicology into public health and environmental protection were particularly engaging and forward-looking.

I want to express my sincere thanks to the Board, our active members, young scientists, and all partners who have contributed to the success of our activities. Together, we have organized annual symposiums, fostered scientific exchange, and supported early-career researchers — all essential actions for strengthening the future of toxicology in Finland.

As my term as Chair concludes at the end of 2025, I step down with gratitude and confidence that our society is in excellent hands. I trust that my successor will receive the



Toksikologi 2/2025

same support, commitment, and enthusiasm that I have been fortunate to experience.

Finally, I encourage all members to share your ideas for the society's future priorities — whether in education, public outreach, or research collaboration. By staying engaged and proactive, we ensure that toxicology continues to play a vital role in safeguarding health and the environment.

With warmest thanks,

Greta Waissi

Chair, Finnish Society of Toxicology
(Term ending 31 December 2025)

Toksikologi 2/2025

SUOMEN TOKSIKOLOGIYHDISTYKSEN HALLITUS VUONNA 2025

Greta Waissi
Puheenjohtaja
ECHA

Katriina Huumonen
Varapuheenjohtaja
Sweco

Johanna Yli-Öyrä
Sihteeri
Itä-Suomen yliopisto

Marika Päällysaho
Taloudenhoitaja
Tukes

Pasi Huuskonen
Jäsen
Työterveyslaitos

Dario Greco
Jäsen
Tampereen yliopisto

Olli Kärkkäinen
Jäsen
Itä-Suomen yliopisto



STY SYMPOSIUM *2025*



The Annual Symposium of Finnish Society of Toxicology was organized in Kuopio (UEF) 7.-8.4.2025. The Symposium consisted of four sessions dedicated to science and regulatory toxicology.



STY SYMPOSIUM 2025

Risto Juvonen, Marjo Huovinen, Henriikka Hakomäki, Merja Korkalainen

Suomen Toksikologiyhdistyksen vuoden 2025 Symposium ja vuosikokous järjestettiin tänä vuonna Itä-Suomen yliopiston Kuopion kampuksella 7.-8.4.2025. Teemana Symposiumissa oli "Toxicology at the Crossroads: Bridging Research, Regulation, and Real-World Impact". Tapahtuma kokosi yhteen tutkijoita, viranomaisia ja alan ammattilaisia keskustelemaan toksikologian ajankohtaisista kysymyksistä ja tulevaisuuden haasteista. Ohjelmassa käsiteltiin laajasti niin perustutkimusta kuin sen soveltamista lainsäädäntöön ja käytännön riskinarviointiin. Lisäksi esillä olivat uudet menetelmät ja teknologiat, jotka tukevat toksikologian roolia yhteiskunnassa ja päätöksenteossa. Symposiumin ilmapiiri oli yhteisöllinen ja vuorovaikutteinen. Symposium loi oivat puitteet hedelmälliselle keskustelulle ja verkostoitumiselle!

Sessio 1 käsitteli hormonihäiriköitä. Puhujiksi oli kutsuttu kolme tutkijaa Itä-Suomen ja Oulun yliopistoista. Dosentti Jenni Küblbeck (UEF) esitteli EU-rahoitteista NEMESIS-hanketta, jossa tutkitaan kemikaaleja, jotka voivat häiritä elimistön normaalia aineenvaihduntaa. Myös muut session puhujat, tutkijatohtori Henriikka Hakomäki (UEF) ja yliopistotutkija Outi Kumm (Oulun yliopisto), työskentelevät saman hankkeen parissa ja toivat esiin eri näkökulmia ja tutkimuksesta. Esitykset tarjosivat kattavan katsauksen siihen, miten monialainen tutkimus voi edistää hormonihäiriköiden tunnistamista ja riskienhallintaa – ja samalla korostivat yhteistyön merkitystä tutkimuksen, sääntelyn ja yhteiskunnan välillä.

Miika Vuorimaa kertoi digitaalisen patologian roolista toksikopatologiassa. Miika työskentelee Orion Pharmalla kehittäen koneoppimismalleja histopatologian tarpeisiin. Digitaalisessa patologiasa näytteet tutkitaan nimensä mukaisesti digitaalisesti, joka mahdollistaa suuretkin suurennokset perinteisen fyysisen näytteen tutkimisen sijaan: Näin näytteen tutkiminen ei ole aikaan tai paikkaan sidottua. Digitaalinen patologia ottikin suuren harppauksen COVIDin seurauksena, jolloin etätyöskentelystä tuli pakollista ja prosesseja oli pakko uudistaa. Seurauksena digitaalinen patologia todettiin toimivaksi ja tehokkaaksi.

Digitaalisella patologialla on monia hyötyjä, kuten yllä mainittu paikkaan sitomattomuus; näytteitä ei tarvitse kuljettaa paikasta toiseen, ja digitaalisuus avaa enemmän mahdollisuuksia yhteistyölle ja monikansallisille tiimeille. Datan saavutettavuus paranee, mikä mahdollistaa muun muassa koulutuksen sekä suuremmat kontrolliaineistot. Lisäksi on kehitetty koneoppimisen algoritmeihin pohjautuvia kuva-analyysijä, jotka pystyvät tunnistamaan muotoja ja yhteyksiä, ja näin hahmottamaan kokonais kuvan paremmin. On kuitenkin hyvä muistaa, että tekoälymalli on niin hyvä kuin data, jolla se on koulutettu – eli jos malli koulutetaan huonolaatuisella datalla, ei voi olettaa saavansa luotettavaa mallia. Esimerkkinä toksikologisesta patologiasta Miika käytti muun muassa neurotoksisuuden arviointia astroglia-soluissa, joissa syväoppimismallin avulla pystytään tunnistamaan vaurioita, jotka ihmisilmällä voi olla vaikeaa havaita. Loppuviestinä oli kuitenkin se, että tekoälyn tehtävänä ei ole korvata asiantuntijoita, vaan parantaa datan laatua ja helpottaa työskentelyä.

Toksikologi 2/2025

Alexandra Schaffert esitteli miten Adverse Outcome Pathway (AOP) -menetelmää ja omiikkaa voidaan hyödyntää käytännössä. Esimerkkinä hän käytti kardiotoxisuutta, sillä nykyiset säädökset eivät välttämättä suojaa riittävästi kasvavaa ikääntyvää väestöä, korostaen tarvetta kehittää kardiotoxisuuden arviointimenetelmiä ja ymmärtää haittavaikutusmekanismeja paremmin.

"EU Horisontti ALTERNATIVE-projektissa tavoitteena on kehittää alusta kemikaalien sydäntoksisuuden havaitsemiseksi hyödyntäen 2D- ja 3D-mikrofysiologisia solumalleja, omiikkaa, koneoppimismalleja sekä epidemiologiaa. Alustaa voitaisiin hyödyntää muun muassa kemikaaliseosten riskinarvioinnissa sekä sydäntoksisuuden merkkiaineiden löytämiseksi. Alexandra esitteli myös AOP:n kehittämismenetelmää, jossa hyödynnettiin systemaattista kirjallisuuskatsausta. Tämän pohjalta tunnistettiin, että oksidatiivinen stressi on sydäntoksisuuden keskeinen tekijä, ja kemikaalit, kuten TCDD (2,3,7,8-tetraklooridibentso-p-dioksiini), kadmium, arseeni, lyijy, PM 2.5 ja bisfenoli A olivat voimakkaasti yhteydessä useisiin keskeisiin tapahtumiin (Key Events), korostaen näiden kemikaalien merkitystä sydän- ja verisuonitoksisuudessa."

XENOBIOTIC METABOLISM IN TOXICOLOGICAL AND HISTORICAL PERSPECTIVE

Risto Juvonen

1. Introduction

Xenobiotic metabolism, drug metabolism and biotransformation are synonyms for a process addressing breaking down foreign substances by organisms. The term drug metabolism is four times more common than biotransformation and fifteen times more common than xenobiotic metabolism according to a search in the Scopus database. Xenobiotic metabolism is an important mechanism against foreign compounds, as 1. It breaks down all kinds of organic compounds, 2. It increases water solubility and metabolites become excretable, 3. Most of the formed metabolites are inactive and 4. It participates in the elimination of xenobiotics in addition to excretion.

Certain substances such as pro-drugs become active and certain types of structures become chemically reactive and potentially hazardous. My presentation included the following topics 1. Reactions of xenobiotic metabolism, 2. Enzymes catalyzing reactions of xenobiotic metabolism, 3. Variation in xenobiotic metabolism, and 4. Present concept of four phases of xenobiotic metabolism (Gonzalez et al. 2018, Parkinson et al. 2018, Raunio, Huupponen 2022, Hakkola, Turpeinen 2024).

2. Reactions of xenobiotic metabolism

Traditionally xenobiotic metabolism reactions are classified as phase 1 or functionalization reactions such as oxidation, reduction or hydrolysis, and phase 2 or conjugation reactions such as glucuronidation, sulfonation, methylation, acetylation, amino acid conjugation or glutathione conjugation reactions (Figure 1.) (Testa and Krämer, 2007a,b). These reactions are studied in *in vivo* or *in vitro* experimental set-ups. In *in vivo* experiments, a substance is given to animals or humans and then the substance and its metabolites are measured from blood, urine or feces samples. Correspondingly, in an *in vitro* experimental set-up, a substance is incubated in tubes in suitable/optimal conditions for drug metabolizing enzymes and after certain time points the substance and its metabolites are determined. Nowadays, liquid chromatography-mass spectrometry tools are sensitive, precise, and versatile analytical methods to study these samples.

Conjugation of benzoic acid with glycine amino acid into hippuric acid was the first identified drug metabolism reaction in 1842 (Jones 2015). More conjugation reactions such as glucuronidations and sulfonations of several xenobiotics were identified in the beginning of 1900 century. In 1947 R.T. Williams summarized different types of drug metabolism reactions first time in his book: Detoxification mechanisms (Williams 1947). Between 1958

Toksikologi 2/2025

and 1964 cytochrome P450 was identified as a versatile oxidizing enzyme having absorbance maximum at 450 nm when it is reduced and binds carbon monoxide. Now these enzymes are known as CYPs. Also, the concepts of first pass metabolism and bioactivation or metabolic activations were created at this time (Williams 1963). Both are essential information for toxicological risk assessment of substances. Since 1975, induced liver supernatant S-9 fraction has been added to Ames and other *in vitro* genotoxicity test systems to find out if a test substance is bioactivated to mutagenic or genotoxic metabolites (Klapacz, Gollapudi 2018).

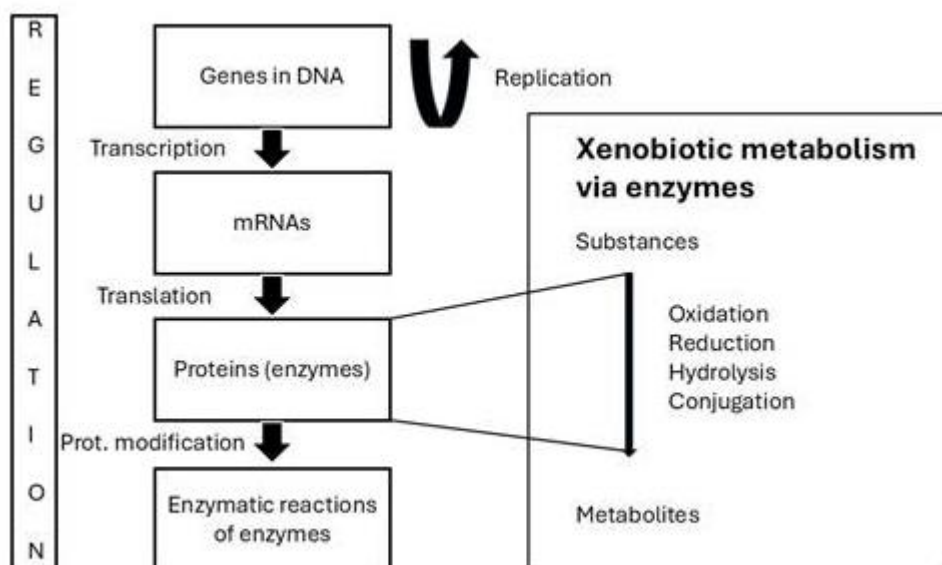


Figure 1. Relation of xenobiotic metabolism to the dogma of molecular biology.

3. Enzymes catalyze reactions of xenobiotic metabolism

Enzymes of xenobiotic metabolism obey the dogma of molecular biology, whose concept was created around 1970. According to the dogma, expressions of proteins such as xenobiotic metabolizing enzymes are regulated at several stages, as their genes are transcribed to mRNAs, which are translated to functional proteins (Figure 1) (Lewin, 1990). Type, functionality, and expression levels of enzymes determine rates and types of metabolic reactions for substances. During evolution, versatile xenobiotic metabolizing enzyme machinery has evolved to catalyze all kinds of organic substances so that our body gets rid of them (Nebert et al. 1999).

Organisms express selective enzymes for different types of reactions (see above) particularly in liver. CYP enzymes are the most versatile among xenobiotic metabolizing enzymes, as they can oxidize almost all kinds of organic compounds, whose molecular weight is below 1500 g/mol. In contrast, other drug metabolizing enzymes

Toksikologi 2/2025

are more limited in metabolism of certain structures of compounds e.g. hydrolyzing enzymes metabolize esters, amides and lactones, glucuronosyl transferases and sulfotransferases conjugate compounds, which contain hydroxyl or amine substituents in their structures (Parkinson et al. 2018).

Before techniques and methods of molecular biology were applied to drug metabolism research, the enzymes were purified using chromatographic methods (Pasanen, Pelkonen 1986, Juvonen et al. 1988). It was demanding and slow. However, purified enzymes proved convincingly different types of xenobiotic reactions via the enzymes and the purified enzymes enabled to develop antibodies to study better and more specifically xenobiotic metabolism in biological samples such as liver and other tissues. The antibodies were a great help in the beginning of molecular biology. The new techniques of molecular biology and information technology enabled to fine-tune xenobiotic metabolic field, i.e. they showed that one enzyme is actually consisted of several individual enzymes, which form superfamilies. The most extensive examples of superfamilies are CYPs (Nebert, Russell. 2002), UGTs (UDP-glucuronosyltransferases) (Meech et al. 1019) and SULTs (sulfotransferases) (Blanchard et al. 2004). In human, there are 57 individual CYPs, which oxidize both xenobiotic (CYP1, 2 and 3 families) and endogenous compounds such as steroids, vitamin D, and bile acids. Also, UGT and SULT superfamilies contain many individual enzymes, which are grouped into families. Individual recombinant enzymes are now commercially available or can be obtained from other researchers. They can be used to study metabolism of new compounds. In our own studies we have found convenient probe substrates of individual CYP, UGT or SULT enzymes, which can be used to study inhibition of these enzymes and drug-drug interaction in multi-well plate format (Rahikainen et al. 2013, Juvonen et al. 2019, 2020, 2021). A new fluorescent substrate BBIQ for CYP3As (Ning et al. 2022), umbelliferone derivatives for intestinal UGT1A10 and estrogen sulfonating SULT1E1 /SULT1A1 are examples about selective drug metabolizing reaction substrates (Juvonen et al. 2018, 2025).

4. Variation in xenobiotic metabolism

When toxicological risks of chemicals are assessed, it is important to know their metabolism both in human and different animal species, as toxicities are studied in experimental animals. Therefore, metabolic rates, pathways and enzymes involved need to be known in the toxicity study species and in different groups of humans. Variation between species is caused by the expression levels of enzymes and differences of substrate specificity of orthologous enzyme forms. Metabolic variation among human individuals can be caused by exposure to inducing or inhibiting agents, genetically polymorphic enzymes, gender, age, stage of life, enzyme or health (wellness) – sickness status (Table 1.) (Testa and Krämer, 2007b, Parkinson et al. 2018, Raunio, Huupponen 2022, Hakkola, Turpeinen 2024).

Toksikologi 2/2025

Table 1. Factors causing variation in the level of xenobiotics.

- A. Between species
 - 1. Expression level
 - 2. Differences in orthologous genes of enzymes
- 2. Between individuals
 - 1. Induction
 - 2. Polymorphism
 - 3. Gender
 - 4. Age, stage of life
 - 5. Inhibition
 - 6. Health (wellness) – sickness

As an example, coumarin, a constituent of cinnamon, is oxidized efficiently to 7-hydroxycoumarin in human (CYP2A6) and mice (CYP2A5) liver. In rat liver, its oxidation takes place via epoxidation by several CYPs. Rats are more sensitive to liver toxicity of coumarin than human or mice (Cohen 1979, Fentem 1993). Sulfonation of several 7-hydroxycoumarin derivatives is slow in pig liver compared to several other species such as human, mice, rat, dog, and rabbit (Juvonen 2020). Cats do not express UGT1A6 and UGT1A9, which glucuronidate analgesic paracetamol and anesthetic propofol, respectively (Court 2013, Mizukawa et al. 2017).

Inducing agents increase the level of induced enzymes such as CYP or UGT and therefore xenobiotic metabolism is increased for compounds (Parkinson et al. 2018, Gonzalez 2018). Inducing agents can cause clinically important drug-drug interactions. The induction phenomenon was observed for benzopyrene hydroxylation, O-dealkylation of p-nitrophenol derivative and hydrolysis of epoxide in 1971 (Gelboin et al. 1972, Testa, Krämer 2007b). Now induction mechanisms via different kinds of agents are characterized at molecular level, i.e. empty co-repressor without inducing agents are bound at the regulatory region of target genes (drug metabolizing enzyme) and transcription of enzyme(s) does not take place, but when it is exposed to inducing agent co-activator replace co-repressor, the transcription takes place and the functional enzyme is expressed at high level in the liver (Testa, Krämer 2007b, Honkakoski 2025). Different types of induction take place according to this general principle. Here there is listed typical combinations for inducing agent - it's co-activator - typically induced enzyme: 1. dioxin (polycyclic aromatic hydrocarbons) – arylhydrocarbon receptor – CYP1, 2. phenobarbital – constitutive activation receptor – CYP2B6, CYP2A6, 3. rifampicin (PCBs) – pregnane X receptor – CYP2C, CYP3A4, 4. fibrates – peroxisome proliferator activated protein alpha – CYP4A, 5. oxidative stress – NrF2 - glutathione S-transferase A1, 6. glucocorticoids – glucocorticoid receptor – CYP2C9, 2B, 3A.

The effect of inhibitors on drug metabolism is opposite to inducing agents, i.e. metabolism rate is decreased (Parkinson et al. 2018, Gonzalez 2018). Clinically significant drug-drug interactions can take place when inhibitors are potent or act via irreversible and time dependent manner. Most harmful drug-drug interactions

Toksikologi 2/2025

take place via CYP3A4 inhibition (Guengerich 2022). Potency of inhibitors is evaluated by determining IC_{50} - or inhibition constant values. Drug authorities such as EMA and FDA require that drug interactions have been studied to register a new drug (EMA 2012, FDA 2024). On the other hand, inhibitors can be used as drug enhancers for rapidly metabolized drugs. Effect and level of HIV protease inhibitors atazanavir and darunavir are increased by taking simultaneously the CYP3A4 inhibitor cobicistat (Tzeng et al. 2017). Level of L-dopa to treat Parkinson disease are increased by giving simultaneously three inhibitors, i.e. carbidopa or benserazide for dopa decarboxylase, selegiline or rasagiline for monoamine oxidase and entacapone for catechol O-methyltransferase (Gershanik 2015, Muller 2020).

Polymorphic enzymes such as CYP2D6, CYP2A6, CYP2C9, and acetyltransferases cause variation in xenobiotic metabolism (Zanger, Schwab 2013). Polymorphism means a genetic variation that leads to at least two non-rare phenotypes with a frequency of 1% or greater in a population. CYP2D6 polymorphism cause variation to metabolism of several nitrogen atoms containing drugs. Extensive CYP2D6 metabolizing individuals' gene is non-mutated, whereas ultrarapid metabolizers' gene is duplicated, intermediate metabolizers' allele is partially defective, and poor metabolizers' allele is non-functional. Frequency of these phenotypes vary among populations e.g. ultrarapid metabolizers are common in eastern Africa and 7-9 % of Caucasians are poor metabolizers (Ingelman-Sundberg 2005).

5. The present concept of four phases of xenobiotic metabolism

Phase 0 and phase 3 have been added to the traditional classification of drug metabolism (Figure 2.). Phase 0 means translocation of a xenobiotic into the cells, in which it is metabolized to metabolites. Metabolites and exported out of the cells in phase 3 stage. Entry and export of xenobiotics are carried by transporters. International Union of Biochemistry and Molecular Biology named transporters as the new group of enzymes E.C. 7 i.e. translocases in August 2018 (NC-IUBMB, 2025).

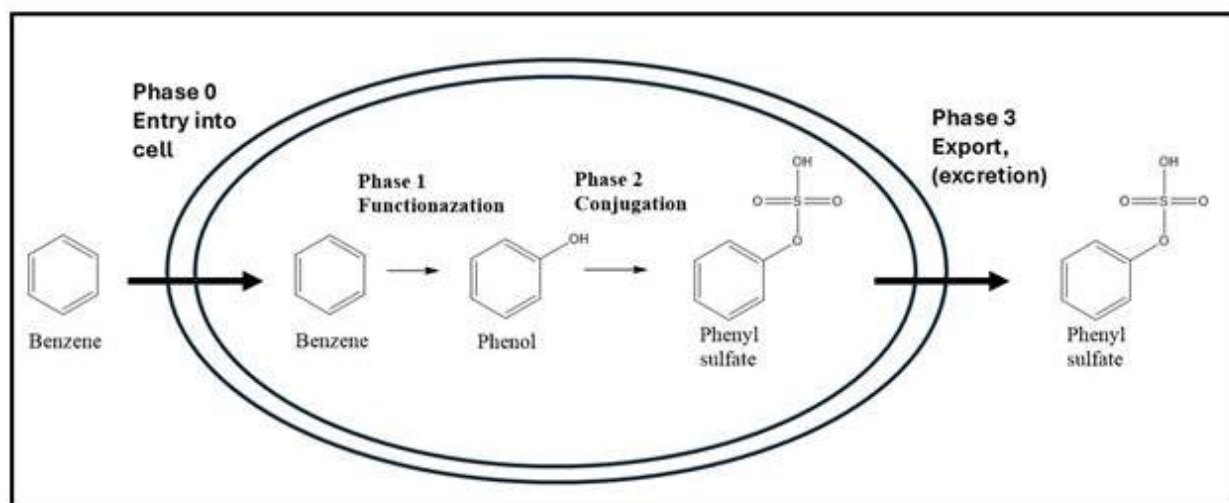


Figure 2. The concept of four phases of xenobiotic metabolisms is illustrated with benzene, whose entry into cell indicates phase 0, its oxidation to phenol phase1, conjugation of phenol to sulfate metabolite phase 2 and sulfates export out of cell phase 3.

6. Historical summary

Conjugation, hydrolysis, oxidation, or reduction reactions of xenobiotic metabolism have been known since 1842, when hippuric acid was identified to be formed from benzoic acid. Water soluble and excretable metabolites are formed in these reactions. Certain reactions produce active metabolites, which may interact with specific target molecules or react with macromolecules such as proteins or nucleic acids. The reactions are catalyzed by enzymes such as cytochrome P450 (CYP), UDP-glucuronosyltransferase, sulfotransferase, esterases, or others. The first enzymes were purified in 1960's and now the "purified" enzymes are commercially produced with methods of molecular biology. Inhibition of xenobiotic metabolism was described in 1953 and induction in 1971. Both can alter internal dose of exposed xenobiotics and may cause clinically significant kinetic xenobiotic-xenobiotic (drug-drug) interactions. Mechanism of induction at molecular level has been clarified when receptors of inducing agents have been found since 1990. Polymorphisms of xenobiotic metabolizing enzymes observed first in 1968 cause clinically significant variation in internal doses among individuals. Liquid chromatography – mass spectrometry has developed since 1953 to most versatile and informative analytical techniques in the field of xenobiotic metabolic reactions.

Toksikologi 2/2025

References

- Blanchard RL, Freimuth RR, Buck J, Weinshilboum RM, Coughtrie MW. A proposed nomenclature system for the cytosolic sulfotransferase (SULT) superfamily. *Pharmacogenetics*. 2004 Mar;14(3):199-211. doi: 10.1097/00008571-200403000-00009. PMID: 15167709.
- Cohen AJ. Critical review of the toxicology of coumarin with special reference to interspecies differences in metabolism and hepatotoxic response and their significance to man. *Food Cosmet Toxicol*. 1979 Jun;17(3):277-89. doi: 10.1016/0015-6264(79)90289-x. PMID: 387555.
- Court MH. Feline drug metabolism and disposition: pharmacokinetic evidence for species differences and molecular mechanisms. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2013 Sep;43(5):1039-54. doi: 10.1016/j.cvsm.2013.05.002. PMID: 23890237; PMCID: PMC3811070
- EMA 2012. Guideline on the investigation of drug interactions.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf
- FDA 2024. M12 Drug Interaction Studies Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/161199/download>
- Fentem JH, Fry JR. Species differences in the metabolism and hepatotoxicity of coumarin. *Comp Biochem Physiol C Comp Pharmacol Toxicol*. 1993 Jan;104(1):1-8. doi: 10.1016/0742-8413(93)90102-q. PMID: 8097443.
- Gelboin HV, Wiebel FJ, Kinoshita N. Microsomal aryl hydrocarbon hydroxylases: on their role in polycyclic hydrocarbon carcinogenesis and toxicity and the mechanism of enzyme induction. *Biochem Soc Symp*. 1972;34:103-33. PMID: 4570967.
- Gershanik OS. Improving L-dopa therapy: the development of enzyme inhibitors. *Mov Disord*. 2015 Jan;30(1):103-13. doi: 10.1002/mds.26050. Epub 2014 Oct 21. PMID: 25335824.
- Gonzalez FJ, Coughtrie M, Tukey RH. Drug metabolism. In Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC, editors. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13th ed. New York: McGraw-Hill; 2018. pp. 85–100.
- Guengerich FP. Inhibition of Cytochrome P450 Enzymes by Drugs-Molecular Basis and Practical Applications. *Biomol Ther (Seoul)*. 2022 Jan 1;30(1):1-18. doi: 10.4062/biomolther.2021.102. PMID: 34475272; PMCID: PMC8724836.
- Hakkola J., Turpeinen M: Farmakokinetiikka. In Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Duodecim. 2024
- Honkakoski 2025. Paavo Honkakoski's lecture in Drug Metabolism and Pharmacokinetics Course in UEF, School of Pharmacy
- Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J*. 2005;5(1):6-13. doi: 10.1038/sj.tpj.6500285. PMID: 15492763.
- Klapacz J, Gollapudi BB: Genetic Toxicology. In Klaassen CD editor. *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*, 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2018. pp. 193–430.
- Jones AW. Profiles in drug metabolism and toxicology: Richard Tecwyn Williams (1909-1979). *Drug Metab Rev*. 2015;47(4):401-5. doi: 10.3109/03602532.2015.1115516. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26610047.
- Juvonen RO, Shkumatov VM, Lang MA. Purification and characterization of a liver microsomal cytochrome P-450 isoenzyme with a high affinity and metabolic capacity for coumarin from pyrazole-treated D2 mice. *Eur J Biochem*. 1988 Jan 15;171(1-2):205-11. doi: 10.1111/j.1432-1033.1988.tb13777.x. PMID: 3338462.

Toksikologi 2/2025

- Juvonen RO, Rauhamäki S, Kortet S, Niinivehmas S, Troberg J, Petsalo A, Huuskonen J, Raunio H, Finel M, Pentikäinen OT. Molecular Docking-Based Design and Development of a Highly Selective Probe Substrate for UDP-glucuronosyltransferase 1A10. *Mol Pharm*. 2018 Mar 5;15(3):923-933. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00871. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29421866; PMCID: PMC6150735.
- Juvonen RO, Ahinko M, Huuskonen J, Raunio H, Pentikäinen OT. Development of new Coumarin-based profluorescent substrates for human cytochrome P450 enzymes. *Xenobiotica*. 2019 Sep;49(9):1015-1024. doi: 10.1080/00498254.2018.1530399. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30272491.
- Juvonen RO, Pentikäinen O, Huuskonen J, Timonen J, Kärkkäinen O, Heikkinen A, Fashe M, Raunio H. *In vitro* sulfonation of 7-hydroxycoumarin derivatives in liver cytosol of human and six animal species. *Xenobiotica*. 2020 Aug;50(8):885-893. doi: 10.1080/00498254.2020.1711544. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31903849; PMCID: PMC7646200.
- Juvonen RO, Jokinen EM, Huuskonen J, Kärkkäinen O, Raunio H, Pentikäinen OT. Molecular docking and oxidation kinetics of 3-phenyl coumarin derivatives by human CYP2A13. *Xenobiotica*. 2021 Nov;51(11):1207-1216. doi: 10.1080/00498254.2021.1898700. Epub 2021 Nov 2. PMID: 33703988.
- Juvonen RO, Postila PA, Singh PK, Huuskonen J, Timonen J, Fashe M, Hussain R, Aqip Z, Kärkkäinen O, Raunio H, Pentikäinen OT. Designing fluorescent estrogen mimetic 7-hydroxycoumarin probe substrates for human sulfotransferase enzymes. *Eur J Pharm Sci*. 2025 Oct 1;213:107249. doi: 10.1016/j.ejps.2025.107249. Epub 2025 Aug 28. PMID: 40885279.
- Lewin B: Genew IV. Oxford University Press. 1990. New editions available up to X.
- Meech R, Hu DG, McKinnon RA, Mubarakah SN, Haines AZ, Nair PC, Rowland A, Mackenzie PI. The UDP-Glycosyltransferase (UGT) Superfamily: New Members, New Functions, and Novel Paradigms. *Physiol Rev*. 2019 Apr 1;99(2):1153-1222. doi: 10.1152/physrev.00058.2017. PMID: 30724669.
- Mizukawa H, Ikenaka Y, Kakehi M, Nakayama S, Ishizuka M. [Characterization of Species Differences in Xenobiotic Metabolism in Non-experimental Animals]. *Yakugaku Zasshi*. 2017;137(3):257-263. Japanese. doi: 10.1248/yakushi.16-00230-2. PMID: 28250318
- Müller T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa/carbidopa cotherapies for Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020 May;16(5):403-414. doi: 10.1080/17425255.2020.1750596. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32238065.
- NC-IUBMB 2025. Enzyme Nomenclature. Recommendations of the Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology on the Nomenclature and Classification of Enzymes by the Reactions they Catalyse. <https://iubmb.qmul.ac.uk/enzyme/>
- Nebert DW, Ingelman-Sundberg M, Daly AK. Genetic epidemiology of environmental toxicity and cancer susceptibility: human allelic polymorphisms in drug-metabolizing enzyme genes, their functional importance, and nomenclature issues. *Drug Metab Rev*. 1999 May;31(2):467-87. doi: 10.1081/dmr-100101931. PMID: 10335448.
- Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet*. 2002 Oct 12;360(9340):1155-62. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11203-7. PMID: 12387968
- Ning J, Tian Z, Wang J, Wang B, Tian X, Yu Z, Huo X, Feng L, Cui J, James TD, Ma X. Rational Design of a Two-Photon Fluorescent Probe for Human Cytochrome P450 3A and the Visualization of Mechanism-Based Inactivation. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2022 Jan 26;61(5):e202113191. doi: 10.1002/anie.202113191. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34851011

Toksikologi 2/2025

- Parkinson A, Ogilvie BW, Buckley DB, Kazmi F, Parkinson O. Biotransformation of xenobiotics. In Klaassen CD editor. Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2018. pp. 193–430.
- Pasanen M, Pelkonen O. Purification and immunological characterization of human placental mitochondrial cytochrome P-450. *J Steroid Biochem.* 1986 Mar;24(3):669-75. doi: 10.1016/0022-4731(86)90841-1. PMID: 3084875.
- Rahikainen T, Häkkinen MR, Finel M, Pasanen M, Juvonen RO. A high throughput assay for the glucuronidation of 7-hydroxy-4-trifluoromethylcoumarin by recombinant human UDP-glucuronosyltransferases and liver microsomes. *Xenobiotica.* 2013 Oct;43(10):853-61. doi: 10.3109/00498254.2013.783724. Epub 2013 Apr 3. PMID: 23551063.
- Raunio H, Huupponen R: Vierasainemetabolia. In *Farmakologia ja Toksikologia. Medicina* 2022.
- Testa B., Krämer S.D. *The Biochemistry of Drug Metabolism: Principles, Redox Reactions, Hydrolyses.* Wiley-SCH, Zurich, 2007a.
- Testa B., Krämer S.D. *The Biochemistry of Drug Metabolism: Conjugations, Consequences of Metabolism, Influencing factors.* Wiley-SCH, Zurich, 2007b.
- Tseng A, Hughes CA, Wu J, Seet J, Phillips EJ. Cobicistat Versus Ritonavir: Similar Pharmacokinetic Enhancers But Some Important Differences. *Ann Pharmacother.* 2017 Nov;51(11):1008-1022. doi: 10.1177/1060028017717018. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28627229; PMCID: PMC5702580.
- Williams RT. (1947). *Detoxication mechanisms.* London: Chapman & Hall.
- Williams RT. (1959). *Detoxication mechanisms*, 2nd edn. London: John Wiley & Sons.
- Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013 Apr;138(1):103-41. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23333322.

TOXICITY TO SAFETY (TOXISA) - MOBILITY IN KUOPIO AND IN PRETORIA, SOUTH AFRICA

Wadzanai Masvosva, Marjo Huovinen, Jaana Rysä

Toxicity to Safety (ToxiSA), is a course jointly designed and implemented by The University of Eastern Finland, The Harare Institute of Technology, (Zimbabwe), Tshwane University of Technology (South Africa), and University of Helsinki. The aim of the ToxiSA course was to enhance education and awareness on toxicology, focusing on specific groups of chemicals in food, the environment, and pharmaceuticals. This tailor-made course addressed the current educational need in the Southern African countries related to improper use and/or disposal of chemicals leading to environmental and human health hazards. The course was organized during the academic year 2024-2025. Part of the course was the mobility aspect between the two regions. Five students were selected from each university to attend a mobility period.

The first mobility week of the course was held in Kuopio, Finland in late March 2025. During the stay, students were engaged in hands-on laboratory work on toxicokinetics and mutagenicity testing, lectures, and group activities that deepened their understanding in toxicology. According to the student feedback, the course gave them novel ways to approach their studies and thesis work. Students were highly active, eager to learn, and quick to form friendships across borders. The week in Kuopio was filled with both scientific discoveries and memorable social experiences (e.g. bowling, smoke sauna and Puijo tower), leaving them with new knowledge, international networks, and most importantly lasting memories.

Following the Kuopio visit, the collaboration continued with the second mobility week in June at the Tshwane University of Technology in Pretoria. The week began with students exploring the city's informal pharmaceutical markets, where they encountered products such as painkillers that would typically require a prescription in Finland. This activity played a crucial role in setting the stage for the rest of the week, as the students were later tasked with analyzing the ingredients of these products to determine whether they were genuine or falsified.

Midweek, the program shifted to the Tshwane University farms, where students learned about the cultivation of various herbs, including mushrooms, used in drug production. This visit provided valuable insight into a different dimension of pharmaceutical development. As the program aimed to address current educational needs, particular attention was given to the growing role of traditional medicine in the Southern African pharmaceutical industry. Students had the unique opportunity to engage with one of the region's leading traditional healers, gaining an understanding of their practices and exploring ways to bridge traditional and modern approaches to medicine.

Beyond academics, the week also served as a rich cultural exchange. On the final day, staff and students visited Soweto, where they learned about South Africa's liberation struggle and the legacy of Nelson Mandela. The

Toksikologi 2/2025

week concluded with a farewell gathering in the nearby forests, where some students went hiking along gentle trails, reflecting on the meaningful and educational experiences they had shared.

Over the weekends, the mobility week in Pretoria offered unforgettable experiences. One of the highlights was a safari trip, where the students and staff had the chance to see a variety of African animals in their natural habitat, a truly exciting and memorable adventure!

Together, these experiences created a well-rounded and impactful learning journey, blending academic development with international collaboration as well as cultural exchange.

Link to the UEF news of the Kuopio visit: <https://www.uef.fi/en/article/hazards-identified-risks-assessed-borders-crossed-toxica-advances-global-toxicology-education>

The course was financed through the Team Finland Knowledge (TFK) Programme administrated by the Finnish National Agency for Education (J.R). Global Development Manager Roseanna Avento, Dr. Michelle Benedict and Dr. Suchetana De Storvik are acknowledged for their excellent support in organizing the course.



OPETUSHALLITUS
UTBILDNINGSTYRELSEN



Ames-test laboratory work in Kuopio campus, UEF (photo by Raija Törrönen, UEF). Puijo-tower trip in Kuopio (photo by UEF-students).



Toksikologi 2/2025



Group photo of the participants in Kuopio (photo by Wadzanai Masvosva).



Group photo of the participants in Pretoria (photo by Wadzanai Masvosva).

Toksikologi 2/2025



What we have learned during the day – session in Pretoria (photo by Marjo Huovinen).



Prof David Katerere, organizer from S-Africa, Tshwane University of Technology, Pretoria (photo by Marjo Huovinen).

TAPAA TOKSIKOLOGI 1 – HANNU KOMULAINEN



1. Kerro nimesi, tittelisi sekä nykyinen/viimeisin työsi.

Hannu Komulainen, tutkimusprofessori, eläkeläinen. Jäin eläkkeelle Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta (THL), Ympäristöterveyden yksiköstä Kuopiossa v. 2016.

2. Mikä on koulutuksesi?

Proviisori v. 1978 (Kuopion korkeakoulun farmasian opetuksen ensimmäistä proviisorikurssia, P-73), FaT v. 1984, toksikologian dosentti v. 1987, THL:n tutkimusprofessori v. 2012.

3. Missä eri työtehtävissä olet toiminut?

Valmistumisen jälkeen olin Kuopion korkeakoulun farmakologian ja toksikologian laitoksella farmakologian assistenttina ja muissa opetustehtävissä. V. 1980–1983 olin Suomen Akatemian lääketieteellisen toimikunnan tutkimusassistentti, jossa toimessa tein väitöskirjani (raskasmetallien neurotoksikologiaa), ensimmäisiä

Toksikologi 2/2025

väitöskirjoja toksikologiassa Kuopiossa. Vuodesta 1984 erikoistutkija Kansanterveyslaitoksen (KTL) juuri perustetussa Ympäristöhygienian ja -toksikologian osastossa Tutkimuskeskus Neulasessa. Postdokkina NIEHS:ssä North Carolinassa neurotoksikologian laboratoriossa 1985–1986. Palasin KTL:ään, jossa toksikologian laboratorion johtaja vuodet 1995–2013. Olin hoitamassa toksikologian professuuria Kuopion korkeakoulussa pari vuotta viran ollessa auki vv. 1994–1996. Ennen eläkkeelle jääntiä vuoden verran Ympäristöterveyden osaston osastonjohtajana THL:ssä Kuopiossa.

Työni sisältö KTL/THL:ssä oli pääasiassa ympäristöperäisten altisteiden terveysriskinarvio, erityisesti juomaveden epäpuhtaudet, pilaantuneet maat, kaivosten päästöt, mutta käytännössä kaikki eteen tuleva. Konsultaatiota viranomaisille, pyydettyä laitoksen viralliset lausunnot ja paljon vastailua median kysymyksiin. Kun jossakin päin jotain pahantuntuista tapahtui, voi varmuudella odottaa puhelua. Osasi briifata itseään etukäteen valmiiksi! Lukuisissa eri ministeriöiden alaisten laitosten työryhmissä toksikologian asiantuntijana. Suomen edustaja OECD:n toksisuustesti- ja GLP-työryhmässä Pariisissa. Dosenttiopetusta toksikologian jatkokoulutus- ja maisteriohjelmassa vuosittain. Yleisen toksikologian osuuden päivitys Farmakologia ja toksikologia-oppikirjaan (Tuomisto-Paasonen-Koulu-Mervaala) useaan painokseen. KTL:n koordinoiman toksisuuden testausyksikön vetäjä ja vastaava tutkija 10 vuotta (1986–1996), maksullista palvelutoimintaa, toksisuustestejä koe-eläimillä GLP:ssä OECD:n testiohjeiston mukaan, mm. karsinogeenisuuskokeet rotalla ja hiirillä, pääasiassa uusia lääkaineita). Olimme ainoa ei-kaupallinen toksisuustestauslaboratorio koe-eläimillä Suomessa, yhteistyö korkeakoulun koe-eläinkeskuksen, patologian ja kliinisen kemian laitoksen kanssa). Näistä erinäisistä tehtävistä johtuen olin tutkimustyössä pääasiassa osana muita tutkimusryhmiä (mm. organometallit, juomaveden mutageeniset epäpuhtaudet, hometalotoksiinit, RF-säteily). Erityisen opettavaista oli EU:n Ympäristö- ja terveysriskien tiedekomitean (SCHER) jäsenyys vv. 2004–2008, jossa opin myös ekotoksikologian riskinarviota (mutta samalla vaivana n. 40 Brysselin matkaa!). Myös toksisuuden testaus tuotti ymmärrystä, mitä ei saanut mistään lukemalla.

4. Miten ajauduit toksikologian alalle ja miksi kiinnostuit toksikologiasta?

Tein erikoistyöni farmakologiasta prof. Mauno Airaksisen ja prof. Jouko Tuomiston ohjauksessa, käyttäen rotan aivojen synaptosomi-preparaattia (hermovälittäjäaineiden soluunottoa). Työn loppuvaiheissa Jouko Tuomisto heitti eteeni labran työpöydälle Ellen K. Silbergeldin artikkelin, jossa oli tutkittu lyijyn vaikutusta transmittereiden soluunottoon synaptosomeissa: "Tulisikohan tuosta jotakin". Siitä käynnistyi Jouko Tuomiston vetämä monivuotinen Suomen Akatemian tutkimushanke raskas- ja organometallien vaikutuksista transmittereihin solutasolla. Apunani oli ruhtinaallisesti kaksi laboranttia päivittäisessä työssä. Toksikologiahan ei eroa farmakologiasta solu- ja elimistötasolla muuten kuin että tutkitaan haitallisia vaikutuksia, sama metodiikka käy. Farmakologia on erinomainen pohja toksikologialle (mm. farmakokinetiikan ymmärrys). Tutkimusta oli helppo jatkaa aikaisempaa metodiikkaa käyttäen. En ole päivääkään katunut työuraani toksikologina! Olen proviisorikurssimme (16 aloittanutta) toinen "musta lammas", josta ei koskaan tullut apteekkaria! Työura muualla.

Toksikologi 2/2025

5. Koska liityit STY:hyn?

Perustajajäsen Turun kokouksessa v. 1979. Pidin kokouksen yhteydessä elämäni ensimmäisen suullisen tieteellisen esitelmän. Sitten STY:n ainaisjäsen.

6. Missä tehtävissä olet toiminut STY:ssä?

STY:n sihteeri 1983–1984. Toksikologirekisterilautakunnan jäsen monta vuotta.

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

IUTOX:n Tampereen ICT-10-kongressin (v. 2004) järjestelytoimikunnan jäsen.

8. Mitä on ollut parasta toimiessasi toksikologin tehtävissä?

On pystynyt soveltamaan osaamistaan laajasti erilaisissa tehtävissä. Olo uusimman tiedon äärellä. Huomio, että työtä on arvostettu, olen kuullut sanottavan että "THL:n lausunnot ovat jumalansanaa". Ne luettiin tarkasti. Pystyi auttamaan mm. kuntien terveystarkastajia, "onko tämä haitallista".

9. Mitä harrastat?

Nykyään paljon kalastusta, vetouistelua kesällä ja pilkillä talvella. Luonnonmarjojen keräily omaan käyttöön. Valokuvaus ja videointi omaa sukua dokumentoivana. Sukuseuratyö. Seuraan edelleen toksikologian alan lehtiä, mitä nykyään julkaistaan. Lapsenlapset (olemme geneettisesti kaksossukua!).

10. Terveiset toksikologilehden lukijoille?

Lippu korkealla! Nyt tekoälyn avulla tekemään synteesiä nippelitason tiedosta riskinarvion käyttöön!

TAPAA TOKSIKOLOGI 2 – JOHANNA YLI-ÖYRÄ

**1. Kerro nimesi, tittelisi sekä nykyinen työ.**

Johanna Yli-Öyrä, FaT (toksikologia). Toimin tällä hetkellä Senior Pharmacovigilance Specialistina konsulttfirmassa.

2. Mikä on pohjakoulutuksesi?

Olen koulutukseltani proviisori ja gradua vaille toksikologian maisteri.

3. Missä eri työtehtävissä olet toiminut?

Proviisoriksi valmistumisen jälkeen olin GDP-laadunvarmistusasiantuntijana lääketeollisuudessa ja samassa firmassa myöhemmin lääkeinformaatioasiantuntijana. Muutaman vuoden päästä palasin Kuopioon tekemään väitöskirjaa toksikologialle ja samalla tein myös maisteriopintoja. Väitöskirjan tein veriseitikin väriaineiden toksikologiasta ja metaboliasta. Tällä hetkellä olen lääketurva- ja lääkeinformaatioasiantuntijana konsulttiyrityksessä. Olen myös ollut vastuunalaisen johtajan sijaisena, paikallisena lääketurvakontaktina yms. väitöskirjatöiden ohessa. Toksikologin työkokemus on vielä aika ohutta, toki lukuun ottamatta sitä viittä vuotta, joka meni väitöskirjan teossa.

Toksikologi 2/2025

4. Miten ajauduit toksikologian alalle ja miksi kiinnostuit toksikologiasta?

Tein proviisoriopinnot lääkeainetoksikologialle ja maailma aukeni tuolloin vahvasti kemikaalien puolelle ja oli todella kiinnostavaa. Toksikologia on kansainvälistä, vahvasti yhteisöllistä ja ennen kaikkea mielenkiintoista. Upeaa, miten mahtavia pioneereja maastamme löytyy.

5. Koska liityit STY:hyn?

Opiskeluaikoina, eli olisikohan vuonna 2014 tai 2015.

6. Missä tehtävissä olet toiminut STY:ssä?

Olen liittynyt Toksikologiyhdistyksen hallitukseen tänä vuonna ensimmäistä kertaa kaudelle 2025–2026. Eli olen toiminut yhdistyksen sihteerinä.

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

Tämä on ensimmäinen suoraan toksikologian alla oleva luottamustehtäväni. Farmasian alalla sen sijaan olen toiminut jo pitkään erilaisissa toimissa Farmasialiitossa, jonka jäseniksi toksikologiksi koulutetutkin ovat tervetulleita. Siellä olen ollut jo noin 15 vuoden ajan muun muassa opiskelijayhdistyksen hallituksessa, liiton edustajistossa ja Proviisorineuvottelukunnassa.

8. Mikä olisi unelma-ammattisi toksikologina?

En vielä tiedä, mutta tykkäisin varmaan toimia esimerkiksi tiedon kerääjänä ja alan tunnettuuden ja yhteisöllisyyden lisääjänä. Olemme tärkeitä, mutta liian tuntemattomia.

9. Mitä harrastat?

Kaikenlaista riippuen vuodenajasta ja siitä, mitä mieleen tulee. Vaellus, kalastus ja sienestys ovat ”pysyviä” harrastuksiani eri muodoissaan. Lisäksi yritän käydä uimahallilla treenaamassa vapaasukellusta ja kuntosalilla painoja nostelemassa.

10. Terveiset toksikologilehden lukijoille?

Toksikologian alan asiantuntijoille olisi vielä paljon erilaista tehtävää. Yritetään siis nostaa alaa esille ja toisaalta pohtia, miten voisimme tiedottaa entistä paremmin. Kaikenlaista jäsentenvälistä kommunikaatiota olisi kiva nähdä enemmänkin ja järjestää esimerkiksi ”Kollegailtoja” verkossa.

INTERPLAY OF CLIMATE CHANGE, POLLEN, AND PATHOGENS: AN EXPERIMENTAL INVESTIGATION INTO THE EFFECTS OF A CHANGING ENVIRONMENT

Kuopio, University of Eastern Finland. Väitös 14.02.2025

Tarleena Tossavainen

ABSTRACT

Since the Industrial Revolution, Earth's average temperatures have risen, mostly due to increased atmospheric CO₂. Climate change has led to major changes in ecosystems and plant physiology, for example through alterations in vegetation patterns and physiological processes such as photosynthesis. As temperatures rise, phenological events, such as flowering and pollen seasons, also shift.

Climate change is widely recognized as the greatest global health threat of the 21st century, and one of the major risks is increasing exposure to pollen. Plant pollen is a major source of allergens, and it is responsible for allergic conditions such as allergic rhinitis and asthma. The prevalence of pollen-induced allergic rhinitis, the world's most common allergic disease, ranges from 10% to 40%, depending on the region, and is expected to grow. Rising temperatures and changing conditions are projected to increase pollen production, season length, and allergenicity, posing increased respiratory health risks.

This doctoral study first investigated how climate change conditions (rising temperatures and CO₂ levels) affect the growth, physiology, and flowering of timothy (*Phleum pratense*) and meadow foxtail (*Alopecurus pratensis*) grown in growth chambers simulating Finland's climate projected for the year 2100. Changes in plant growth, physiology, pollen season length, and pollen production were examined. Second, the study examined the response of human nasal epithelium to grass pollen produced under current and future climates, focusing on toxicological, immunological, and gene-level changes in vitro. Lastly, it explored how combined exposure to different types of pollen (black alder, white birch, timothy, common ragweed) and pathogen-like agents influence cellular responses in vitro.

The results of the first study demonstrated that elevated temperature accelerated seasonal and daily pollen release in both species. It also reduced the number of generative tillers and inflorescences in plants and decreased seasonal pollen integrals, potentially impacting the reproductive success of these grasses. Elevated temperature influenced phenology and pollen production, while elevated CO₂ primarily boosted photosynthesis, particularly in *P. pratense*. The combination of elevated temperature and CO₂ enhanced photosynthesis in *A. pratensis*, but this increase in photosynthesis did not translate into greater tiller biomass in either species.

Toksikologi 2/2025

In the second study, pollen of meadow foxtail and timothy grown under current climate conditions was shown to loosen the tight junctions of nasal epithelium. They also altered the expression of genes encoding cytokines and chemokines, and similar patterns were observed in protein levels. Pollen of meadow foxtail from elevated temperature treatments decreased the expression of genes related to vesicle-mediated transport, as well as transcriptional and translational processes, while timothy pollen inhibited the expression of genes related to cilium assembly and organization. These findings suggest that future climate conditions may make these pollen more disruptive to mucociliary clearance and immune signaling, potentially worsening hay fever symptoms and increasing allergy risks.

Finally, the third study revealed that exposure to pollen may weaken the immune response against bacterial- or viral-like challenges by affecting cytokine responses. Conversely, ongoing viral infection, especially involving single-stranded RNA viruses (simulated by TLR7/8 ligand) such as SARS-CoV-2, triggered unnecessarily strong immune reactions against pollen. Both these mechanisms may intensify and complicate infections during the pollen season.

In summary, our environment is constantly changing, and ongoing climate change challenges plants to adapt to new conditions. These changes can have a significant impact on human respiratory health, particularly through shifts in pollen season timing and pollen production. Climate induced changes in plants can also modify pollen characteristics, potentially affecting their role in epithelial and allergic responses, and further research is needed to fully understand these effects. Additionally, co-exposure to pollen and new or existing pathogens may further challenge our immune system. This study highlights the complex interactions between climate change, pollen, and factors such as pathogens, underscoring their potential effects on respiratory health.

TIIVISTELMÄ

Teollisen vallankumouksen alusta lähtien maapallon keskilämpötila on noussut, pääasiassa ilmakehän lisääntyneen CO₂-pitoisuuden vuoksi, ja tämä on aiheuttanut merkittäviä muutoksia ekosysteemeihin ja kasvien fysiologiaan. Kasvit sopeutuvat ilmastonmuutokseen muuttamalla levinneisyysaluettaan ja fysiologisia prosesseja, kuten fotosynteesiä. Lämpötilan kohotessa myös fenologiset tapahtumat, kuten kukinta ja siitepölykaudet, muuttuvat.

Ilmastonmuutos on tunnustettu yleisesti 2000-luvun suurimmaksi maailmanlaajuiseksi terveysuhkaksi, ja siihen liittyvä siitepölyaltistumisen lisääntyminen on merkittävä riski. Siitepöly on tärkein kausiallergeenien lähde, ja se aiheuttaa allergisia sairauksia, kuten astmaa ja allergista nuhaa, joista jälkimmäinen on maailman yleisin allerginen sairaus. Sen esiintyvyys vaihtelee alueittain 10–40 %, ja tulevaisuudessa sen odotetaan yleistyvän entisestään ilmastonmuutoksen ja ympäristötekijöiden vaikutuksesta. Lämpötilan nousun ja ympäristöolosuhteiden muutosten ennustetaan pidentävän siitepölykausia sekä lisäävän siitepölyn tuotantoa ja allergeenisuutta, mikä voi kasvattaa hengitystieoireiden riskiä ja kuormittaa immuunijärjestelmää.

Toksikologi 2/2025

Väitöskirjan ensimmäisessä osatyössä tutkittiin, miten ilmastonmuutokseen liittyvät olosuhteet, eli kohotettu lämpötila ja CO₂-pitoisuus, vaikuttavat timotein (*Phleum pratense* L.) ja nurmipuntarpään (*Alopecurus pratensis* L.) kasvuun, fysiologiaan ja kukintaan. Näitä lajeja kasvatettiin kammio-olosuhteissa Suomen vuodelle 2100 ennustetussa ilmastossa, ja niiden kasvua, fysiologiaa, siitepölykauden pituutta ja siitepölytuotantoa seurattiin kahden kasvukauden ajan. Toisessa osatyössä tarkasteltiin, miten ihmisen nenäepiteeli reagoi ilmastonmuutosolosuhteissa kasvatettujen heinien siitepölyyn. Tutkimuksessa arvioitiin toksikologisia, immunologisia ja geenitasolla tapahtuvia muutoksia nenän epiteelisoluisissa in vitro. Viimeisessä osatyössä tutkittiin, kuinka eri lajien (tervaleppä, rauduskoivu, timotei ja marunatuoksukki) siitepölyt ja taudinaiheuttajien kaltaiset tekijät vaikuttavat solutason vasteisiin in vitro, kun niille altistutaan yhtä aikaa.

Ensimmäisessä osatyössä havaittiin, että kohotettu lämpötila aikaisti sekä kausittaista että päivittäistä siitepölyn vapautumista molemmilla lajeilla (timotei ja nurmipuntarpää). Toisaalta kohotettu lämpötila vähensi suvullisten eli generatiivisten korsiinien ja kukintojen määrää, mikä voi selittää havaittua siitepölyntuotannon vähenemistä. Muutokset korsiityypin suhteissa sekä kukintojen ja siitepölyn määrissä viittaavat siihen, että muuttuvat ilmastotekijät saattavat heikentää tutkittujen heinälajien lisääntymismenestystä ja ekologista kestävyyttä. Simuloidut olosuhteet vaikuttivat myös kasvien fysiologiaan: kohonnut CO₂ lisäsi merkittävästi fotosynteesiä timoteilla, vaikkakin vaikutus oli vähäisempi, jos myös lämpötila oli kohotettu. Vastaavasti kohonnut lämpötila yhdessä CO₂ kanssa lisäsi fotosynteesiä nurmipuntarpäällä. Tehostunut fotosynteesi ei kuitenkaan lisännyt kummankaan lajin korsiinien biomassaa.

Toisessa osatyössä nykyolosuhteissa kasvaneiden nurmipuntarpään ja timotein siitepöly heikensi epiteelisolujen välisiä tiiviitä liitoksia ja muutti sytokiineja ja kemokiineja koodaavien geenien ilmentymistä. Nämä geenitason muutokset heijastuvat myös sytokiiniinien ja kemokiiniinien erittymiseen soluista. Kohotetussa lämpötilassa tuotetun nurmipuntarpään siitepöly vähensi kuljetusvesikkeleiden toimintaan sekä transkriptionaaliin ja translatiivisiin prosesseihin liittyvien geenien ilmentymistä. Ilmastonmuutosolosuhteissa kasvatetun timotein siitepöly puolestaan vähensi värekarvojen muodostumiseen ja järjestäytymiseen liittyvien geenien ilmentymistä. Nämä havainnot osoittavat, että tulevaisuuden ilmasto-olosuhteet voivat tehdä nurmipuntarpään ja timotein siitepölystä haitallisempaa: siitepöly voi häiritä mukosiliaarista puhdistumaa ja immuunisolujen viestintää ihmisen nenäepiteelissä enemmän kuin nykyheinien siitepöly, ja siten pahentaa heinänuhan oireita ja lisätä siitepölyyn liittyvien allergisten sairauksien riskiä.

Kolmannessa osatyössä havaittiin, että siitepölyaltistus voi heikentää immuunipuolustusta bakteerien tai virusten kaltaisia altisteita vastaan vaikuttamalla sytokiini-vasteisiin. Käynnissä oleva virusinfektio, jota tässä tutkimuksessa simuloitiin TLR7/8-ligandialtistuksella, voi sen sijaan johtaa tarpeettoman voimakkaisiin immuunireaktioihin siitepölyä vastaan. Molemmat mekanismit voivat pahentaa infektioita siitepölykauden aikana.

Yhteenvetona voidaan todeta, että ympäristömme muuttuu jatkuvasti, ja ilmastonmuutos haastaa kasvit sopeutumaan uusiin olosuhteisiin. Näillä muutoksilla voi olla merkittäviä vaikutuksia ihmisten

Toksikologi 2/2025

hengitysterveyteen erityisesti siitepölykausien ajoituksen ja siitepölytuotannon muutosten kautta. Ilmaston aiheuttamat muutokset kasveissa voivat myös vaikuttaa siitepölyn ominaisuuksiin ja siten muokata niiden epiteeli- ja allergisia reaktioita aiheuttavia ominaisuuksia. Näiden vaikutusten ymmärtäminen edellyttää kuitenkin lisätutkimusta. Jatkossa myös yhteisaltistuminen siitepölylle sekä uusille ja nykyisille taudinaiheuttajille voi haastaa immuunipuolustustamme entistä enemmän. Tämä väitöskirjatutkimus syventää ymmärrystä ilmastonmuutoksen, siitepölyjen, taudinaiheuttajien monimutkaisista yhteyksistä ihmisten hengitysterveyteen.

TRAPPING OF CYP BIOACTIVATED DRUGS AND XENOBIOTICS

Kuopio, University of Eastern Finland. Väitös 17.09.2025

Jaana Laine

ABSTRACT

Drug metabolism can result in the production of highly reactive metabolites which may form adducts with cellular macromolecules such as proteins and DNA. The adducts formed can initiate adverse drug reactions and cause toxicity. Reactive metabolites have sometimes led to the withdrawal of drugs from the market and nowadays their formation from candidate drug compounds is evaluated during the early phase of drug development. In this study, an LC/MS based trapping test system was developed for use as a fast-screening tool for protein and DNA adducting metabolites of new drug candidates. Reactive metabolites were generated from parent compounds in in vitro incubations with different enzyme sources such as animal or human liver microsomes and different recombinant human cytochrome P₄₅₀ (CYP) enzymes. The formed adducts were separated and identified by liquid chromatography- mass spectrometry (LC/MS).

The goal of the first study was to determine which human CYP enzymes bioactivate acetaminophen and to examine the bioactivation of acetaminophen (APAP) with different animal liver microsomes. Acetaminophen, which is a widely used analgesic antipyretic agent, is safe. drug at low doses, but at higher doses, it can cause hepatic necrosis and toxicity. Acetaminophen forms a reactive metabolite N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), this reaction is catalyzed by several human CYP enzymes. NAPQI is capable of binding to proteins and to form adducts. Reduced glutathione (GSH) was used as a trapping agent. It was revealed that more glutathione adducts were formed in CYP_{3A4} incubations than in the incubations with CYP_{1A1}, CYP_{1A2}, CYP_{2A6}, CYP_{2B6}, CYP_{2C9}, CYP_{2C19}, CYP_{2D6} or CYP_{2E1}. More glutathione adducts were formed when acetaminophen was incubated with dexamethasone-treated rat liver microsomes. Dexamethasone is known to exert an inductive effect on CYP_{3A4}. This study revealed that in human, CYP_{3A4} is the major CYP enzyme catalyzing acetaminophen oxidation to NAPQI.

The second goal was to develop trapping peptides mimicking proteins in their ability to trap the electrophilic metabolites formed in the incubations of xenobiotics. An LC/MS ion trap mass spectrometer with electrospray ionization (ESI) was used as the analytical tool. Reactive metabolites from parent compounds were generated in in vitro incubations with different CYP enzyme sources. A short D-peptide isomer (gly-tyr-pro-cys-pro-his-pro) was designed, and it proved to be resistant to proteases and furthermore was a sensitive protein-like trapping agent. The method was tested with 16 probe substances; acetaminophen, 1-chloro 2,4-dinitrobenzene, clozapine, diclofenac, imipramine, menthofuran, propranolol, pulegone and ticlopidine all formed D-peptide adducts which were analogous to the GSH adducts previously described in the literature. New adducts were identified with clopidogrel, nicotine, nimesulide and tolcapone i.e., no GSH adducts of those drugs had been

Toksikologi 2/2025

described in the literature. No adducts were identified from incubations with ciprofloxacin, ketoconazole and verapamil. The D-peptide based trapping assay proved to be a reliable and reproducible method to identify bioactivated intermediates.

The next step was to compare the trapping properties of the developed D-peptides and glutathione with model compounds. Three different D-peptide isomers, i.e., Peptide 1 gly-tyr-pro-cys-pro-his-pro, Peptide 2 gly-tyr-pro-ala-pro-his-pro and Peptide 3 gly-tyr-arg-pro-cys-pro-his-lys-pro and GSH were used as trapping agents in the incubations with mouse and human liver microsomes. The six test compounds were classified as either clinically "safe" or clinically "risky". All "risky" compounds such as clozapine, nimesulide and ticlopidine resulted in the formation of several GSH adducts in the incubation mixture and with at least one peptide adduct with both microsomal preparations. The clinically "safe" amlodipine did not form any adducts with any of the trapping agents. No GSH nor any Peptide 2 and 3 adducts were found with the clinically "safe" caffeine, but with Peptide 1, one adduct with human liver microsomes was detected. The clinically "safe" ibuprofen produced one Peptide 1-adduct with human and mouse liver microsomes but not with GSH. In conclusion, while GSH still remains the golden trapping standard for identifying reactive metabolites, it is evident that targeted D-peptides can provide additional information about the protein-binding potential of electrophilic agents. Thus D-peptide can be considered as a new and convenient protein-like trapping agent for use in the early phase screening of bioactivation of new chemical entities and in evaluation of toxic properties of chemicals.

The 2'-deoxyguanosine (dG)-based chemical trapping test system was evaluated as a rapid screening surrogate test system for identifying DNA adducts of different xenobiotics. With respect to the DNA reactive compounds, 2'-deoxyguanosine (dG) was faster than many other classical DNA reactivity tests, e.g. Ames test. Reactive metabolites were generated from six parent compounds in in vitro incubations with phenobarbital-induced mouse liver microsomes, human liver microsomes or different recombinant human CYP enzymes in the presence of dG. The formed dG-adducts were analyzed by liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS).

Two positive control substrates, aflatoxin B1 and estrone, formed dG-adducts. Tolcapone, which is negative in the Ames test, formed also a dG adduct but only when the phenobarbital-induced mouse liver microsomes were used as the activating enzyme source. However, no dG-adducts were detected from three compounds which are known to be negative in the Ames test: clozapine, ticlopidine and imipramine. As a summary, these results show that dG can be used and further developed into a high efficiency method to screen for the potential DNA reactivity of xenobiotics.

TIIVISTELMÄ

Lääkeaine/vierasaine metabolia voi johtaa erittäin reaktiivisten metaboliittien syntyyn, mitkä saattavat muodostaa addukteja solun makromolekyylien kuten proteiinien tai DNA:n kanssa. Muodostuneet adduktit

Toksikologi 2/2025

saattavat aiheuttaa haitallisia lääkeainereaktioita aiheuttaen toksisuutta. Reaktiiviset metaboliitit ovat aiemmin johtaneet lääkkeiden takaisinvetoon markkinoilta ja nykyisin niiden muodostumista lääkeainekandidaateista tutkitaan jo varhaisessa vaiheessa lääkeainekehitystä. Tässä tutkimuksessa kehitettiin LC/MS tekniikkaan perustuva testausmenetelmä nopeaksi seulontamenetelmäksi uusille lääkeainekandidaateille, jotka voivat muodostaa proteiinien ja DNA:n kanssa reagoivia metaboliitteja. Reaktiiviset metaboliitit tuotetaan malliyhdisteistä in vitro inkubaatioissa erilaisten entsyymilähteiden, kuten eläimen ja ihmisen maksan mikrosomien sekä erilaisten ihmisen rekombinaatti sytokromi P₄₅₀ (CYP) entsyymien läsnäollessa. Muodostuneet adduktit eroteltiin ja karakterisoitiin nestekromatografi-massaspektrometrin LC/MS avulla.

Ensimmäisen osatyön tarkoitus oli selvittää mitkä ihmisen CYP entsyymit bioaktivoivat asetaminofenonia eli parasetamolia (APAP), sekä selvittää bioaktivaatiota myös erilaisilla koe-eläinten mikrosomeilla. Asetaminofenoni, joka on laajasti käytetty kuumetta alentava särkylääke, on alhaisina annoksina turvallinen, mutta suurempina annoksina se voi aiheuttaa maksatoksisuutta. Asetaminofenonista muodostuu reaktiivinen metaboliitti N-asetyyli-p- bentsokinoni-imini (NAPQI), jonka muodostumista/syntymistä ihmisen CYP entsyymit katalysoivat. NAPQI kykenee sitoutumaan proteiineihin muodostaen addukteja. Pekistettyä glutationia (GSH) käytettiin siepparimolekyylinä. Eniten glutationi addukteja muodostui CYP_{3A4} inkubaatioissa verrattuna CYP_{1A1}, CYP_{1A2}, CYP_{2A6}, CYP_{2B6}, CYP_{2C9}, CYP_{2C19}, CYP_{2D6} tai CYP_{2E1} inkubaatioihin. Deksametasoni käsiteltyjen rottien maksan mikrosomeilla muodostui inkubaatioissa enemmän glutationi addukteja, deksametasoni indusoi CYP_{3A4} entsyymiä. Tämä tutkimus osoittaa että CYP_{3A4} on merkittävin CYP entsyymi asetaminofenonin NAPQI metaboliitin muodostumisessa.

Seuraava tavoite oli kehittää sieppari peptideitä mallintamaan proteiineja, joihin inkubaatioissa muodostuneet elektrofiiliset metaboliitit voisivat sitoutua. Analyysilaitteistona oli LC/MS ioniloukku massaspektrometri elektronisuihkuionisaatiolla (ESI). Malliyhdisteistä muodostuneet reaktiiviset metaboliitit tuotettiin in vitro inkubaatioissa erilaisten CYP entsyymilähteiden avulla. Suunniteltiin lyhyt D-peptidi isomeeri (gly-tyr-pro-cys-pro-his-pro), joka osoittautui resistentiksi proteaaseille ja hyväksi proteiininkaltaiseksi siepparimolekyyliksi. Menetelmää testattiin 16 yhdisteellä. Asetaminofenoni, 1-kloori 2,4-dinitrobentseeni, klotsapiini, diklofenaakki, imipramiini, mentofuraani, propranololi, pulegoni ja tiklopidiini muodostivat D-peptidi addukteja, jotka olivat analogisia vastaaviin kirjallisuudessa aiemmin todettuihin GSH addukteihin. Uusia addukteja identifioitiin klopidoogrelillä, nikotiinillä, nimesulidilla sekä tolkaponilla, millään näistä yhdisteistä ei ole aiemmin kirjallisuudessa kuvattu GSH addukteja. Siprofloksasiinilla, ketokonatsolilla ja verapamiililla ei havaittu addukteja. D-peptidi osoittautui luotettavaksi ja toistettavaksi menetelmäksi bioaktivoitujen välituotteiden identifiointiin.

Seuraava askel oli vertailla sieppariominaisuuksia kehitetyn D-peptidin ja GSH:n välillä erilaisilla testiyhdisteillä. Kolmea erilaista D-peptidi isomeeriä, kuten Peptidi 1 gly-tyr-pro-cys-pro-his-pro, Peptidi 2 gly-tyr-pro-ala-pro-his-pro ja Peptidi 3 gly-tyr-arg-pro-cys-pro-his-lys-pro ja GSH:a käytettiin siepparimolekyyleinä inkubaatioissa hiiren ja ihmisen maksan mikrosomien kanssa. Kuusi testiyhdistettä luokiteltiin joko kliinisesti

Toksikologi 2/2025

”turvalliseksi” tai kliinisesti ”riskialttiiksi”. Kaikki ”riskialttiit” yhdisteet kuten klotsapiini, nimesulidi ja tiklopidiini muodostivat useita GSH addukteja inkubaatioseoksessa, sekä ainakin yhden peptidi adduktin molemmilla mikrosomeilla. Kliinisesti ”turvallinen” amlodipiini ei muodostanut addukteja minkään siepparimolekyylin kanssa. Kliinisesti ”turvallisesta” kofeiinista ei havaittu GSH, Peptidi 2 tai 3 addukteja, mutta Peptidi 10salta detektoitiin yksi addukti ihmisen maksan mikrosomeilla. Kliinisesti ”turvallinen” ibuprofeeni tuotti yhden Peptidi 1 adduktin sekä ihmisen, että hiiren maksan mikrosomeilla, mutta GSH addukteja ei havaittu. Johtopäätelmänä voi todeta, että GSH on yhä edelleen eniten käytetty siepparimolekyyli reaktiivisten metaboliittien detektoinnissa. Kuitenkin, suunnitellut/kohdistetut D-peptidit voivat antaa lisäinformaatiota elektrofiilisten rakenteiden sitoutumisesta proteiineihin. Loppupäätelmänä D-peptidin on havaittu olevan uusi ja kätevä proteiininkaltainen siepparimolekyyli käytettäväksi jo varhaisessa vaiheessa uusien kemiallisten yhdisteiden bioaktivaation seulomiseen sekä toksisten ominaisuuksien arvioimiseen.

2'-deoksiguanosiiini (dG)- siepparimolekyylinä perusteinen testausmenetelmä toteutettiin korvaavana nopeana testinä erilaisten vierasaineiden DNA adduktien seulomiseen. DNA reaktiivisille yhdisteille 2'-deoksiguanosiiini(dG) on nopeampi verrattuna muihin klassisiin DNA reaktiivisuustesteihin esim. Amesin testiin. Reaktiiviset metaboliitit tuotettiin kuudesta testiyhdisteestä in vitro inkubaatioissa fenobarbitaali indusoitujen hiiren maksan mikrosomien, ihmisen maksan mikrosomien tai erilaisten ihmisen rekombinaatti CYP entsyymien avulla dG:n läsnäollessa. Muodostuneet dG- adduktit analysoitiin nestekromatografi-tandem massaspektrometrillä (LC-MS/MS).

Positiiviset kontrolliyhdisteet, aflatoksiini B₁ ja estroni muodostivat dG addukteja. Tolkaponi joka on negatiivinen Amesin testissä, muodosti myös dG adduktin, mutta ainoastaan käytettäessä entsyymilähteenä fenobarbitaali-indusoitujen hiirten maksan mikrosomeja. Kuitenkaan, dG addukteja ei havaittu klotsapiinillä, tiklopidiinillä ja imipramiinilla, jotka ovat negatiivisia Amesin testissä. Yhteenvetona, nämä tulokset osoittavat, että dG voidaan käyttää ja kehittää erittäin tehokkaaksi menetelmäksi DNA reaktiivisten vierasaineiden seulomiseen.

METABOLIC EFFECTS OF SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS DURING PREGNANCY

Kuopio, University of Eastern Finland. Väitös 07.11.2025.

Anna Itkonen

ABSTRACT

Antenatal depression is a common complication during pregnancy, and if left untreated, it can pose serious risks to both the mother and the child. Thus, pregnant individuals are often prescribed antidepressants, most commonly selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). SSRIs interfere with serotonin signaling, an essential process for placental function and fetal development. Indeed, SSRIs have been linked to adverse effects on both the placenta and fetus, as well as metabolic changes observed in nonpregnant individuals.

This thesis is part of the Kuopio Birth Cohort (KuBiCo) study and explored the metabolic effects of SSRI use during pregnancy in human subjects. The aim of this thesis was to investigate the impact of maternal SSRI use on human placental xenobiotic, antioxidative, and hormoneproducing enzymes, explore placental metabolic changes induced by maternal SSRI use, and to characterize potential circulating metabolic disturbances induced by maternal SSRI use. The studies utilized enzyme activity measurements, along with both non-targeted liquid chromatography–mass spectrometry metabolomics for placental tissue and targeted nuclear magnetic resonance metabolomics for maternal serum samples. The secondary aim was to explore the association between the measured variables and neonatal and maternal outcomes, such as Apgar scores, birth weight, and placental weight.

It was observed that SSRI-cases exhibited decreased activity of placental cytochrome P₄₅₀ (CYP)_{1A1} and CYP_{19A1} enzymes compared to nondepressed controls without antidepressant medication. SSRI use during pregnancy was associated with changes in placental redox and energy homeostasis, as indicated by altered levels of specific metabolites in the non-targeted metabolomics analysis. Considering circulating metabolic changes, SSRI-cases exhibited aberrant serum lipid profile. Finally, in SSRI-cases, both the 1- and 5-minute Apgar score showed correlations with several of the significantly altered variables identified in the two metabolomics studies.

These findings indicate that SSRIs may alter placental metabolic capacity related to estrogen processing, xenobiotic metabolism, redox and energy balance, potentially increasing the risk for fetal adverse effects. The changes observed in maternal lipid profiles appear minor when compared to the substantial alterations in lipid metabolism induced by pregnancy itself. Finally, the clinical relevance of the associations between 1- and 5-

Toksikologi 2/2025

minute Apgar scores and certain metabolites warrant further investigation. These findings contribute to evidence-based decisions regarding the safe administration of SSRIs during pregnancy. Further research is necessary to validate these findings and to elucidate the molecular mechanisms underlying the observed alterations.

TIIVISTELMÄ

Masennus on yleinen raskausajan komplikaatio, joka voi hoitamattomana aiheuttaa merkittäviä haittoja niin odottavalle äidille kuin syntyvälle lapselle. Tämän vuoksi masennuslääkkeiden, erityisesti selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) käyttö on yleistä raskausaikana. SSRI-lääkkeet vaikuttavat elimistön serotoniinisignointiin, joka on tärkeässä roolissa sekä istukan toiminnassa että sikiön kehityksessä. Aiemmissa tutkimuksissa SSRI-lääkkeet on yhdistetty haitallisiin vaikutuksiin sekä istukassa että sikiössä, ja lisäksi niillä on myös havaittu vaikutuksia verenkierron aineenvaihdunnalliseen profiiliin.

Tämä tutkimus on osa Kuopion syntymäkohorttitutkimusta (KuBiCo, Kuopio Birth Cohort). Tässä väitöskirjatutkimuksessa selvitettiin SSRIlääkkeiden käytön vaikutuksia aineenvaihduntaan raskauden aikana. Tutkimuksessa hyödynnettiin entsyymiaktiivisuusmittauksia sekä kohdennettuja ja ei-kohdennettuja metabolomiikkamenetelmiä. Tavoitteena oli tutkia, miten SSRI-lääkitys vaikuttaa ihmisen istukan vierasaineita käsitteleviin, antioksidatiivisiin ja hormoneja tuottaviin entsyymeihin, sekä selvittää SSRI-lääkityksen aiheuttamia aineenvaihdunnallisia muutoksia istukassa ja verenkierrossa. Lisäksi tarkasteltiin, ovatko mitatut muuttujat yhteydessä syntyvän lapsen hyvinvointia mittaaviin Apgar-pisteisiin, syntymäpainoon ja istukan painoon.

SSRI-lääkkeitä käyttäneillä havaittiin, että istukan sytokromi P450 (CYP)1A1- ja CYP19A1-entsyymien aktiivisuus oli alentunut verrattuna masennusoireettomiin, ilman masennuslääkitystä oleviin kontroleihin. Kohdentamattomassa istukan metabolomiikkatutkimuksessa SSRI-lääkkeet aiheuttivat istukassa oksidatiiviseen stressiin ja energiatasapainoon liittyviä muutoksia, jotka ilmenivät tiettyjen aineenvaihduntatuotteiden pitoisuuksien muutoksina. Kohdennetussa verenkierron metabolomiikkatutkimuksessa SSRI-lääkkeitä käyttävillä havaittiin muutoksia rasva-aineenvaihdunnallisessa profiilissa verrattuna kontrolliryhmään.

Väitöstutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että SSRI-lääkkeiden käyttö raskauden aikana on mahdollisesti yhteydessä istukan aineenvaihdunnallisiin muutoksiin erityisesti estrogeenien käsittelyn, vierasaineiden metabolian, oksidatiivisen stressin sekä energiatasapainon osalta. Havaitut muutokset saattavat kasvattaa sikiöön kohdistuvien haitallisten vaikutusten riskiä. Toisaalta SSRI-käyttäjillä havaitut verenkierron rasva-aineenvaihdunnan muutokset ovat todennäköisesti vähäisiä verrattuna raskauden aiheuttamiin muutoksiin rasva-aineenvaihdunnassa. SSRI-lääkitystä käyttävillä 1 ja 5 minuutin Apgarpisteet korreloivat useiden väitöstutkimuksessa tunnistettujen muuttujien kanssa. Kliinisen merkityksen arvioimiseksi tarvitaan kuitenkin

Toksikologi 2/2025

lisätutkimuksia. Tutkimuksen tulokset tarjoavat arvokasta tietoa päätöksenteon tueksi SSRI-lääkkeiden turvallisessa käytössä raskauden aikana. Havaintojen vahvistaminen ja molekyyli-tason mekanismien selvittäminen edellyttävät jatkotutkimuksia.

RAPORTTI: SOT 2025, ORLANDO, FLORIDA

Henri Hakkarainen

Osallistuin nyt kolmatta kertaa Society of Toxicology (SOT) konferenssiin, joka järjestettiin Orlandossa, Floridassa. Kyseinen konferenssi on osallistujamäärältään yli viiden tuhannen luokkaa ja se järjestetään vuosittain eri osavaltioissa Yhdysvalloissa. Itselläni oli konferenssissa posteriesitys, jossa esittelin tuloksia siitä, miten henkilöautojen polttoainevaihtoehdot, jälkikäsittelytekniikka ja ajoympäristön lämpötila vaikuttivat pakokaasujen toksisuuteen in vivo ja in vitro.

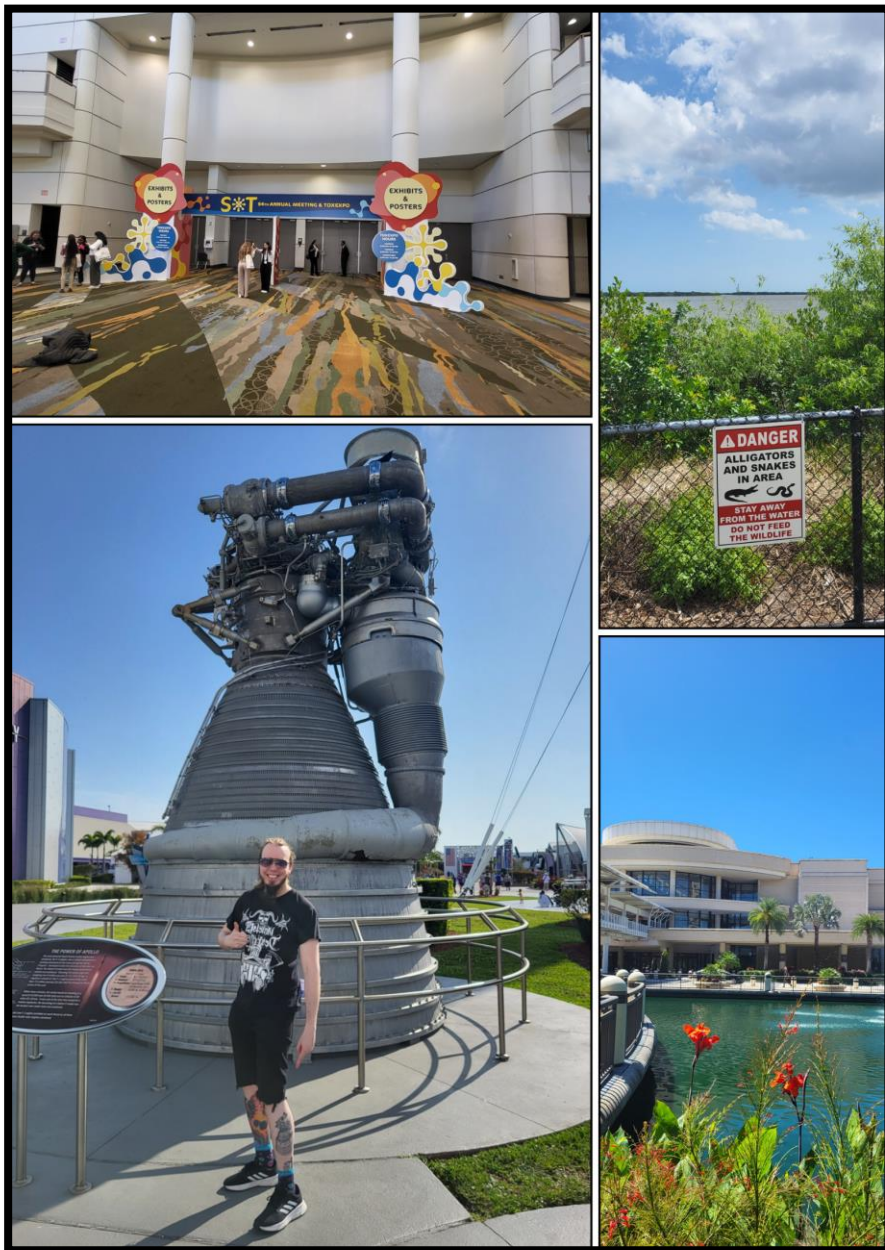
SOT konferenssissa posteriesitykset ovat omasta mielestäni monesti sitä parasta antia. Viiden päivän aikana konferenssissa on pari tuhatta posteria näytillä, mutta ne ovat jaoteltu omiin sessioihinsa, jolloin monesti ne kiinnostavat oman alan posterit löytyvät läheltä toisiaan. Ylipäänsä, SOT:ssa oman posteriesityksen aikana tulee paljon ihmisiä käymään, kyselemään ja keskustelemaan. Ehkä tämä johtuu sitten amerikkalaisten ulospäinsuuntautumisesta, en tiedä, mutta mieluisia ja opettavaisia posteriesitykset ovat aina olleet kyseisessä konferenssissa! Useimmiten myös konferenssipäivät menevät itselläni siihen, että juoksen mielenkiintoisia postereita läpi sen yhdeksän tuntia ja käyn ehkä yhden puhesession per päivä.

Yllättäen kuitenkin tänä vuonna konferenssin mielenkiintoisin anti löytyi puhesessioiden puolelta. Koska Orlando sijaitsee hyvin lähellä Kennedyn avaruuskeskusta, josta muun muassa Apollo-projektin Saturn V raketit veivät ensimmäiset ihmiset kuuhun vuonna 1969, olikin osuvaa, että konferenssissa oli sessio avaruudesta ja miten kyseinen ympäristö vaikuttaa toksikologisiin vasteisiin ihmisissä. Esimerkiksi mikrogravitaatio itsessään voi vaikuttaa lääkeaineiden tai toksiinien imeytymiseen elimistössä. Itselleni näin pienenä avaruusnörttinä, tämä oli ehdottomasti yksi mielenkiintoisimmista sessioista konferenssissa!

Ottamatta kantaa enempää Yhdysvaltojen politiikkaan, konferenssissa näkyi tutkimusrahojen leikkaukset. Erityisesti tämän huomasi siitä, että edustajat yhdysvaltalaisista NIH (National Institute of Health) ja EPA (Environmental Protection Agency) tutkimusinstituutioista puuttuivat paikan päältä. Näiltä instituutioilta oli leikattu matkarahoitukset heti uuden hallituksen astuttua valtaan. Myös eurooppalaisia tutkijoita näkyi konferenssissa aikaisempiin käynteihin verrattuna vähemmän.

Toksikologi 2/2025

Joka tapauksessa, SOT 2025 oli taas hieno kokemus ja konferenssista saa aina hyvän käsityksen siitä minkälaisia tutkimusaiheita on mahdollisesti nousemassa enemmän esille oman alan suhteen seuraavien vuosien aikana. Näin tutkijatohtorina, tämä on erityisen tärkeää uusien ideoiden, tutkimusrahoitusten ja mahdollisten projektien kannalta.



Henri Hakkarainen

Tutkijatohtori, Inhalaatiotoksikologian laboratorio, Ympäristö- ja biotieteiden laitos, Luonnontieteiden, metsätieteiden ja tekniikan tiedekunta, Itä-Suomen Yliopisto

Toksikologi 2/2025

EUROTOX 2025, ATHENS GREECE

The 59th congress of the European Toxicologists and European Societies of Toxicology: "Toxicology addresses Society's real-life risks for sustainable health and well-being".
14-17, September 2025

Greta Waissi

EUROTOX2025 was held in Athens, Greece, with sessions running on Sunday 14 until Wednesday 17 September. The congress was hosted by Aristidis Tsatsakis (local organising committee). This year there was unique possibility to societies to join in Strategic meeting, held on Sunday where all member societies were invited to participate.

The congress venue, the Megaron Athens International Conference Centre, located in the heart of Athens, Greece, the centre combines modern architecture with advanced conference facilities, offering a unique setting that blends innovation with the city's rich historical heritage.



The Congress Venue (Photo: Dirk Michael Deckbar / K.I.T. Group GmbH Dresden).

Toksikologi 2/2025

The opening ceremony was hosted by Aristidis Tsatsakis (local organising committee) and Thomas Weiser (Eurotox), and the keynote speaker was George Chrousos who covered "Stress and healthy longevity vs. aging". On Tuesday, guests gathered for a Gala Dinner at the Zappeion Megaron Hall — a venue where elegance meets history in the very heart of Athens. This grand neoclassical landmark set the stage for an evening filled with entertainment, fine dining, and vibrant ambiance. The night featured an exquisite selection of traditional Greek dishes — from tender roasted lamb and savory mezes to indulgent desserts — complemented by premium local wines. Throughout the event, the atmosphere came alive with captivating live performances of Greek music, blending timeless tunes and dynamic rhythms that paid tribute to the country's deep cultural roots.



The Zappeion Megaron Hall. (Photo: Dirk Michael Deckbar / K.I.T. Group GmbH Dresden).

Continuing Education Courses (CECs) and Scientific Sessions

CECs held on the opening day of the congress (Sunday), the CECs offer in-depth training on emerging topics in toxicology for both new and experienced practitioners. For EUROTOX 2025, six courses were scheduled covering subjects such as chemical respiratory allergens, developmental neurotoxicity bridging mammalian to cellular models, quantitative modelling for exposure and safety assessment, internal validity of toxicokinetic studies, and regulatory toxicology under EU legislation.

The core scientific programme features a wide variety of session types (symposia, workshops, roundtables) focusing on cutting-edge toxicological research and applications. At EUROTOX 2025, session topics included

Toksikologi 2/2025

exposomics and telomeres, uncertainty in next-generation risk assessment, botanical safety of complex mixtures, carcinogenicity testing post-ICH S1B, cell-painting in toxicology, the gut microbiome in xenobiotic risk assessment, non-animal methods (NAMs) linking human and environmental health, and artificial-intelligence applications in toxicology. Scientific highlights of the conference included the continuing rise of PBPK and linkage to toxicodynamics, use of AI, evolution of cell painting and in general the use of in vitro models and NAMs excites great interest throughout toxicology.

EUROTOX Strategy Meeting

The Strategy Meeting, held in Athens ten years after the 2015 meeting in Porto, was attended by me and Vice Chair Katriina Huuonen. The meeting focused on strategic actions to strengthen engagement and communication with both member societies and individual members, as well as to identify new ways of collaborating and advancing our profession across Europe. Throughout the day, many valuable discussions and inspiring ideas emerged, which will be further developed and put into practice in the coming months. Several promising initiatives are already underway, reflecting a shared commitment to enhancing the visibility and impact of toxicology within the European community.



EUROTOX Strategy Meeting was held on Sunday with great number of participant (Photo: Dirk Michael Deckbar / K.I.T. Group GmbH Dresden).

Toksikologi 2/2025

Communication SubCommittee meeting

As a member of this committee, I took part in this meeting held on Monday morning. During the meeting, it was discussed for future activities that Communication SubCommittee will work and about the items to be reported our activities done during the BCM meeting on Tuesday. In addition to me, current Communication SubCommittee members are Joana Miranda (chair), Mathieu Vinken, Nynke Kramer, Sarah Vecchio, Maximilian Jobst (ECF member) and Inka Ora (ECF member).

Business Council Meeting (BCM25)

The Business Council Meeting (BCM25), held on 16 September 2025 in Athens, focused on key governance and strategic developments within EUROTOX. The Secretary-General (Martin Wilks) and Treasurer (Teo de Kok) presented reports outlining the society's activities and a positive financial outlook, with the 2026 budget proposal approved. Elections were conducted for the positions of President-Elect (Hilmi Orhan), Secretary-General (Marc Pallardy), and two new Executive Committee members (Joana Miranda and Constantine Varvadas), alongside the ratification of new honorary members Felix Carvalho and Martin Wilks. Bids to host the 2029 Congress were presented by the British and Swiss Societies, with the successful host city was voted to be Basel.

The meeting also discussed outcomes from the earlier Strategy Meeting, emphasizing improved communication and engagement with member societies and individuals. Reports on upcoming congresses in Vienna (2026), Gothenburg (2027), and Lyon (2028) demonstrated strong progress, and updates from the Education, ERT, and Communication Sub-Committees highlighted continued work to strengthen EUROTOX's professional and educational impact across Europe.

Early Career Forum

The Early Career Forum (ECF) within European Societies of Toxicology took an impressively proactive role in nurturing the next generation of toxicologists across Europe. Inka Ora from the FST is a member of this forum. The ECF continued to deliver a rich mix of events and opportunities, including interactive poster walk-arounds during the EUROTOX 2025 Congress in Athens, providing early-career scientists with hands-on mentoring, feedback and networking during lunch-break sessions. The forum also organised a popular "Pub up your poison" social event, where short, fun science-talks by early-career researchers blended entertainment with serious toxicology—fostering informal exchange and peer connections. Please see a separate report for further details.

CONGRESS REPORT FROM 59TH EUROTOX 2025

Inka Ora

I joined the congress both as an early-career participant, and as secretary of the Early Career Forum (ECF) which organised many activities during the congress.

Unfortunately, the congress experience was not full and became very different from expected. On the day of the opening ceremony, I caught a cold which required me to take it easy and instead of attending some of the planned scientific sessions, poster walk-arounds, or the exhibition, I needed to retreat for a nap every day. Luckily, my accommodation was only a 5-minute walk away from the congress venue.

During the congress I had the chance to meet many old and new toxicology friends. For ECF it was special as for the first time our whole 8-people core team met in person, since not everyone could make it to Copenhagen a year before. In Athens, the sun was hot and the congress venue nice and cool. We enjoyed the dark and warm evenings, full of happy smiles everywhere in a relaxed atmosphere.

My sincerest thanks to the Finnish Society of Toxicology for the grant! Without it, I wouldn't have been able to participate. For next year I hope to be able to fully concentrate on the congress while in Vienna.

Sunday 14 September

In the opening ceremony we heard that EUROTOX is getting bigger every year, and this year's congress broke the record having more than 2000 participants. 36 toxicology societies in 32 countries were represented, and there were much more student participants than previous years. The EUROTOX president Thomas presented ECF with a slide and promoted Monday's 'Pub up your poison' event.

After the ceremony we enjoyed snacks and drinks in the courtyard, and afterwards walked to a nearby pub to continue chatting with ECF members and new congress friends.

Monday 15 September

As an ECF member of the EUROTOX Subcommittee for Communication, I joined the subcommittee meeting early Monday morning, at a time when normal congress participants were enjoying their breakfast. There was much to talk and plan, and the meeting took about double the time that was scheduled for it.

After the meeting, I was thrilled to head for the first scientific sessions and follow 'Botanical safety: toxicological methods for evaluating complex mixtures' and 'Dose level selection for Developmental and Reproductive Toxicology (DART) studies under REACH'. This year a warm buffet made us happy at lunch time.

Toksikologi 2/2025

In the evening, we headed together for the ECF '**Pub up your poison**' event in a pub just 10-minute walk away. On the way we found a popular pita corner with student friendly prices. At 19:30 'Balthazar' opened its garden and dozens of congress participants started gathering to enjoy drinks before the actual event upstairs at 8 pm. When the time came, the two hosts Eliska and Karo welcomed everyone and presented some house rules. Then we got to listen to seven speakers giving brief presentations with just one slide on their favourite poisons: *aristolochia*, cortisone, iodine, caffeine, belladonna, PFOA, and feathers (IG-E). Meantime, more people arrived at the bar, and during a break we feared for a moment that the microphone got stolen. After the last speaker, participants got to vote for the best presenter. Belladonna was announced as winner and cortisone got an Early Career Forum prize.

Tuesday 16 September

In the morning, I followed the session 'New Approaches Methodology (NAM) in Immunotoxicology: from in vitro to risk-assessment' and learned about key characteristics of immunotoxicants and the need for AOPs on immunosuppression. In the afternoon, I participated in the audience for the 'ECF session; Towards Inclusive Toxicology: Bridging Diversity in Research and Practice'. ECF chair Eliska started chairing the session while the nominated chair was stuck in a meeting and joined later. ECF chair-elect Jonas gave a presentation on ECF and what we offer to ESRs. The other presentations were on sex-specific differences in the immunotoxicity of PFAS, ancestry-informed (EDC) toxicology, and diversity in PBK modelling.

After the second full congress day, 56 participants gathered near the info desk to go on a tour. **The guided sightseeing walking tour** was organised parallel to the Congress dinner, to allow especially early-career participants to enjoy social activities during the congress. Although the tour was advertised mainly to early-career participants, everyone was welcome to join. Many participants contacted the ECF on the day of the tour, and some last-minute information was shared to the ECF mailing list. The tour got fully booked and many more people would have wanted to join.

Three ECF core team members joined the tour in two groups with two guides who walked us from Monastiraki square through the old town of Athens and the Plaka area, chasing glimpses of the Acropolis between the neoclassical buildings. On the way, we saw Byzantine churches, cafes, restaurants, and souvenir shops, and learned interesting facts about Greek architecture and history. Did you know that most of the historical Greek statues (e.g. from Parthenon) have ended up abroad as stolen gifts or souvenirs and are on display in foreign museums? End of the event, ECF got very positive feedback and many thanks from participants, but we also had learned many valuable details to take care of next year, to facilitate both the registration for the event and ease communication on our end. After the tour, 20 of us continued to enjoy dinner in the Plaka area of Athens.

Toksikologi 2/2025

Wednesday 17 September

In the morning of the last congress day, I followed the session 'Thyroid-hormone related neurodevelopmental toxicity'. Around lunch time we then said our goodbyes within the ECF when the first of us was leaving. Next time we will meet again in person at EUROTOX 2026 in Vienna.

The closing ceremony continued a bit overtime and some of us needed to sneak out and leave for the airport. In Amsterdam together with some colleagues we missed our connecting flight and got a restless extra night, coming back to Finland only the next afternoon, very tired.

Interested in EUROTOX Early Career Forum activities? Please use the below link to sign up for our mailing list to keep updated

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfX8pZLhCHBGGhz74-1r_z4wckJoEedteMiaKJ7gz39lbU5qw/viewform?vc=0&c=0&w=1&flr=0

Toksikologi 2/2025

VALMISTUNEET 2025

***13/11/2025 mennessä**

Toksikologian FM (Master's degree in Toxicology, UEF).

Maija Ahola

Mirka Malmberg

Laura Koivisto

Janica Valkeapää

Anni Pitkäaho

Emilia Asikainen

Ella Heikkilä

Umme Janna

Ulla Autio

Mikko Niskanen

Nathaniel Oman

Naseeha Vallathupady

Peixin Yu

Satu Hyryläinen

Sirisha Killi

Kristiina Raiskinen

Ananth Kattamreddy

Svetlana Podergina

Bereket Tentu

Emmanuelle Ayesu-Djan

Jarkko Puharinen

Lina Antenucci

Johanna Leivo

VUOSIKOKOUS 2026

STY:n vuosikokous ja tieteellinen symposium on 4.-5.5.2026 yhdessä Viron toksikologiyhdistyksen kanssa.

Annual meeting and symposium of the Finnish Society of Toxicology will be May 4th – 5th 2026 together with the Estonian Society of Toxicology.

JÄSENTIEDOTTEET

Jäsenmaksu/MEMBERSHIP FEE 2025

Lasku jäsenmaksusta on lähetetty FloMembers:n kautta sähköpostitse helmikuussa. Mikäli et ole vielä maksanut jäsenmaksua (30 €, opiskelijat ja eläkeläiset 10€), maksathan sen pikimmiten.

The membership fee invoice has been sent by email through FloMembers in March. If you have not yet paid the membership fee (30€, students and pensioners 10€), please do so as soon as possible.

OSOITTEEN- JA NIMENMUUTOSILMOITUS

Vanha nimi:

Uusi nimi:

Vanha sähköpostiosoite:

Uusi sähköpostiosoite:

Palautus: sihteeri@toksikologit.fi