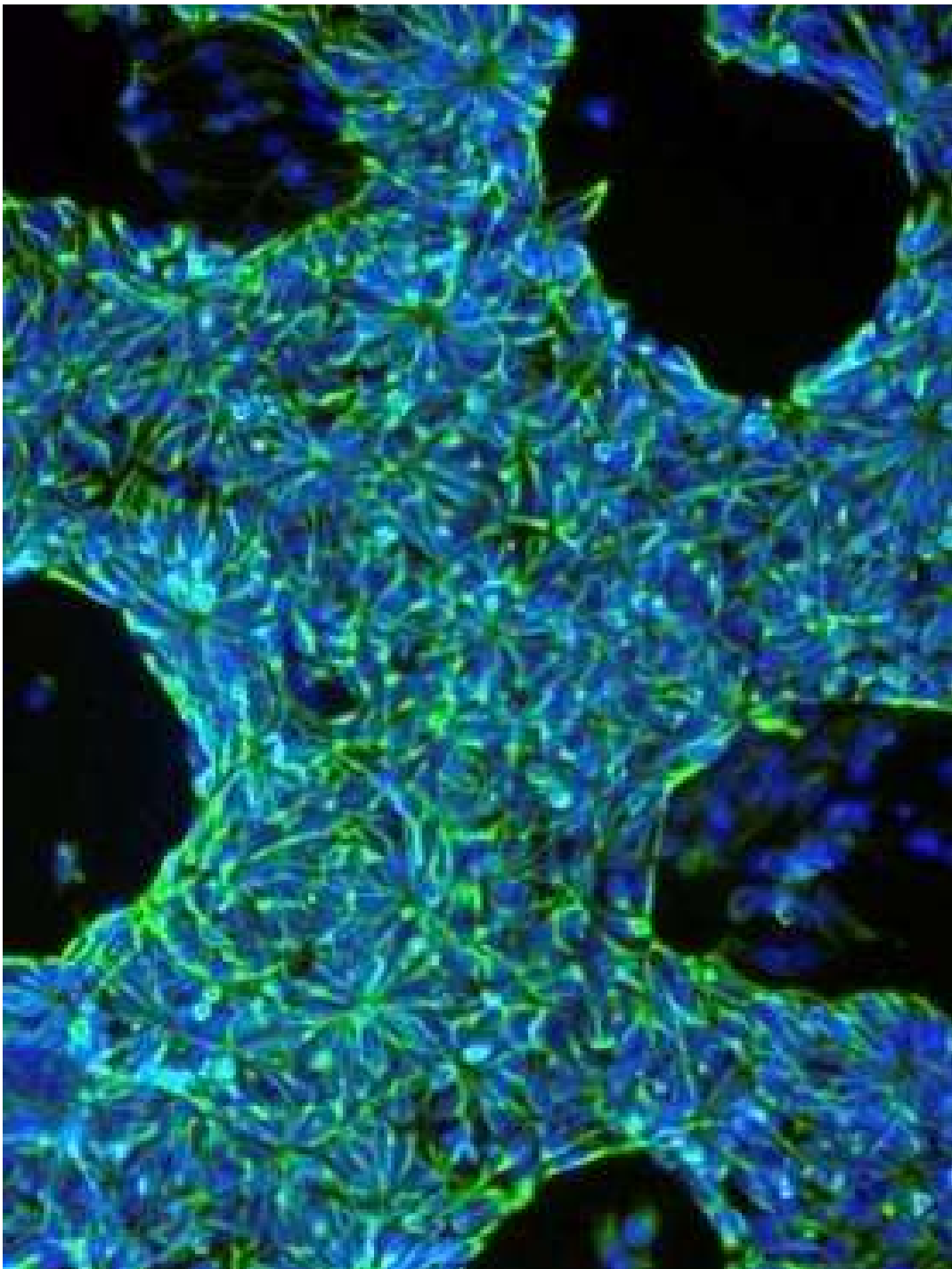




TOKSIKOLOGI

Suomen Toksikologiyhdistyksen virallinen jäsenlehti

1/2012



Neural precursor cells derived from human embryonic stem cells

Sisällysluettelo

Lehden päätoimittajalta.....	3
Suomen Toksikologiyhdistyksen hallitus vuonna 2012	4
Nanosafety Suomessa ja Euroopassa	5
Lääkeaineet, nanopartikkelit ja ekotoksikologia	7
Cancer genomes and their implications for basic and applied research	8
Effects of benzo(a)pyrene in human breast cancer cell lines related to chemical carcinogenesis.....	13
Altistumisen arvioinnin monet kasvot.....	15
Greetings from Bethesda parts I and II	20
STY:n vuosikokous ja 33-vuotissymposium 2012.....	22
Jäsenmaksu 2012.....	30
Jäsenanomus ja osoitteen- ja nimenmuutosilmoitus.....	31

Kustantaja ja toimitus: Suomen Toksikologiyhdistys r.y.

Päätoimittaja: Kirsi Vähäkangas, Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta, PL1627, 70211 Kuopio, kirsi.vahakangas@uef.fi, puh 040-7455254

Toimitussihteeri: Kirsi Myöhänen, Turvallisuus- ja kemikaalivirasto TUKES, PL 66, 00521 Helsinki, kirsi.myohanen@tukes.fi

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

The Finnish Society of Toxicology <http://www.toksikologit.fi>

EUROTOX <http://www.eurotox.com>

Society of Toxicology <http://www.toxicology.org>

www.reachneuvonta.fi

www.ec.europa.eu/enterprise/reach/index_en.htm (mm työpaikat)

IUTOX <http://www.iutox.org>

www.reachinfo.fi

<http://ecb.jrc.it/reach/> (RIP Guidance & Tools)

Päätoimittajalta

Tulevan vuosikokouksen innoittamana olen ajatellut puhdasta ympäristöä ja vettä. Niitä pidetään helposti itsestään selvyyskinä Suomessa. Lapsena uin Mansikkalahdessa, Kotkan Puistolassa. Aikaa myöten Suomenlahti saastui ja monet uimapaikat, myös Mansikkalahti, joutuivat uintikieltoon. Nyt uin siellä taas kesäisin. Toimenpiteet veden puhdistamiseksi ovat onnistuneet. Muutenkin Kotka on muuttunut 60-luvun likaisesta teollisuuskaupungista puutarhakaupungiksi, jonka Sapokan vesipuistoa tullaan jopa ulkomailta ihaillemaan. Tämä ei ole ainoa esimerkki siitä, että monenlaista ympäristön puhdistamiseksi (ja kaunistamiseksi) voidaan tehdä, kun tiedetään mitä pitää tehdä. Siihen voi vastata maalaisjärjen lisäksi tieteellinen tutkimustyö. Suomenlahtea onkin tutkittu innokkaasti ja monelta kannalta.

Tutun lähiympäristön ja oman maan lisäksi on jo keinoja suurempien kokonaisuuksien tutkimiseksi. Hoekstra ja Mekonnen ovat vasta julkaisseet (PNAS 2012, vapaasti luettavissa internetissä) uskomattoman artikkelin koko maailman veden kulutuksesta. Artikkelissa on arvioitu sekä globaalisti että maittain sadeveden kulutusta (vihreä vesijalanjälki), pinta- ja pohjaveden kulutusta (sininen vesijalanjälki), sekä sitä veden määrää, minkä kukin maa saastuttaa (harmaa vesijalanjälki). Koko ihmiskunnan vuosittaisen vesijalanjäljen he arvioivat vuosina 1996–2005 olleen $9,087 \text{ Gm}^3/\text{y}$ (74% vihreää, 11% sinistä, 15% harmaata). Tästä veden kulutuksesta maatalouteen kuluu 92%. Maiden vertailussa on otettu huomioon maat, joissa on yli 5 miljoonaa asukasta. Niger ja Bolivia ovat omaa luokkaansa 3500 m^3 vuosikulutuksella per asukas, ja USA vasta kolmantena n. 2800 m^3 kulutuksella per vuosi ja asukas. Keskivertomaita ovat mm. Ruotsi, Saksa, Suomi, Puola, Japani ja Filippiinit n. 1400 m^3 :llä, ja perää pitää Kongo n. 500 m^3 :llä per vuosi per asukas. Artikkelissa on myös analysoitu sitä mihin vesi kuluu. Kansainvälinen "vesivirta" on suuri; n. viidesosa vesijalanjäljestä menee vientiin. Tällainen globaali analyysi antaa ihan toisen luokan mahdollisuudet maille kestävän kehityksen suunnitteluun tuotannossa ja viennissä, kuin vain oman veden käytön analysointi.

Maailmassa on myös paljon toistaiseksi tutkimatonta vettä. Helmikuun Science-lehdessä (Gramling C, 17 February, 2012, pp. 788-789) kerrotaan kuinka venäläinen tutkijaryhmä sai 1992 alkaneen reiän poraamisen Antarktiksien Vostok-järveen, lähes 4 km:n syvyisen jääpeitteen läpi päätökseen 8.2.2012. Vuonna 1998 päätettiin pitää tauko, kunnes oli selvitetty millä menetelmällä porauksen voi tehdä kontaminoimatta järven vettä. Siinä vaiheessa poraus oli edennyt n. 3.5 km:n syvyyteen ja jäänäytteistä oli löytynyt mikrobeja. Kahdeksan vuotta kesti suunnittelu ja nyt hyödynnetään sitä, että järvessä on suuren jäämassan takia painetta, jonka annetaan työntää porausvesi takaisin maan pinnalle. Porausaukkoon jäänyt vesi voidaan sitten myöhemmin ottaa talteen tutkimuksia varten. Vaikuttavaa! Jospa kaikki tieteellinen tutkimus tehtäisiin samalla pieteetillä. Antarktiksien järviä, joita arvellaan olevan ainakin 200, tutkii myös englantilainen ja USAlainen tutkijaryhmä. Kyseessä ei näiden tutkijaryhmien mukaan ole kilpailu, vaikka venäläiset ansaitusti saavutustaan juhlivatkin. Tutkimista, ja mielenkiintoista sellaista riittää. Maailman seitsemänneksi suurin järvi Vostok saattaa olla jopa 14 miljoonaa vuotta vanha.

Lopuksi lempipossuni Wagner: Wagner tulee kotiin kukka kourassaan ja pysähtyy sanomaan Viiville: Etkö enää mökötä – hukkaan meni tämäkin pelargonian... Toivottavasti yhtä hukkaan menee muistutukseni vuosittaisen jäsenmaksun maksamisesta. Huom! Maksaneet pääsevät tieteellisesti tasokkaaseen vuosikokoussymposiumiin Jyväskylään puolella hinnalla (jäsenmaksun maksaneet jäsenet 50 euroa, muut 100 euroa, määräaika 2.4. ja tilinumero FI8780001201716678).

Iloista kevään odotusta, Kirsi Vähäkangas

Suomen Toksikologiyhdistyksen hallitus vuonna 2012

Vähäkangas Kirsi, puheenjohtaja
Itä-Suomen yliopisto,
Terveystieteiden tiedekunta,
PL 1627, 70211 Kuopio
kirsi.vahakangas@uef.fi

Laakso Juha, sihteeri
Turvallisuus- ja kemikaalivirasto
TUKES
PL 66, 00521 Helsinki
juha.laakso@tukes.fi

Kai Savolainen, jäsen
Työterveyslaitos
Topeliuksenkatu 41 aA
00250 Helsinki
kai.savolainen@ttl.fi

Katri Talvioja, jäsen
Orion Corporation Orion Pharma
PL 65
02101 Espoo
katri.talvioja@orionpharma.com

Myöhänen Kirsi, taloudenhoitaja
Turvallisuus- ja kemikaalivirasto
TUKES
PL 66, 00521 Helsinki
kirsi.myohanen@tukes.fi

Akkanen Jarkko, jäsen
Itä-Suomen yliopisto
Biologian laitos
PL 111, 80101 Joensuu
jarkko.akkanen@uef.fi

Kohila Tarja, jäsen
Viikki Lab. Animal Centre
PL 56
00014 Helsingin yliopisto
tarja.kohila@helsinki.fi

Rautio Arja, jäsen
Centre for Arctic Medicine
PL 7300
90014 Oulun yliopisto
arja.rautio@oulu.fi



Nanosafety Suomessa ja Euroopassa

Lea Pylkkänen ja Kai Savolainen

Työterveyslaitoksella toimii nanoturvallisuuskeskus

Työterveyslaitoksella aloitti toimintansa vuoden 2011 alussa Nanoturvallisuuskeskus, joka huolehtii nanomateriaalien turvallisuuteen liittyvistä kasvavista huolista ja tiedon tarpeista. Keskus keskittyy työympäristössä esiintyvien synteettisten ja muiden nanohiukkasten haittojen ja riskien ehkäisyyn sekä niiden turvallisuuden edistämiseen. Tavoitteena on varmistaa, että suomalaisten nanomateriaaleja käyttävien tai nanoteknologioita hyödyntävien yritysten työntekijöiden työskentelyolosuhteet ovat turvalliset. Toinen tavoite on tukea nanoteknologia-alan yrityksiä varmistamalla, että niillä on riittävät tiedot nanomateriaalien turvallisesta käsittelystä ja nanoteknologioiden turvallisuusvaatimuksista. Keskuksen johtajana toimii tutkimusprofessori Kai Savolainen.

Nanoturvallisuuskeskus:

- tuottaa käytännönläheisiä, tutkimukseen perustuvia ratkaisuja ja menetelmiä, jotka edistävät nanomateriaalien turvallista käyttöä työpaikoilla
- tutkii nanopartikkelien terveysvaikutuksia ja kehittää menetelmiä haitallisten hiukkasten tunnistamiseksi
- edistää mahdollisuuksia arvioida ja kontrolloida altistumista nanohiukkasille työpaikoilla
- tuottaa työkaluja työpaikkojen riskien hallintaan ja koulutuspaketteja eri työterveyden alan toimijoille
- levittää nanohiukkasten turvallisuuteen liittyvää tietoa eri kohderyhmille, esim. viranomaisille, tiedeyhteisölle, yrityksille ja kansalaisille



Nanoturvallisuuskeskuksen toimintaan liittyvissä tutkimushankkeissa työskentelee Työterveyslaitoksella yli 40 henkilöä, yhteensä runsaan 22 henkilötyövuoden verran. Parhaillaan Nanoturvallisuuskeskus on mukana kolmessa kansallisessa ja seitsemässä kansainvälisessä tutkimushankkeessa, joissa pyritään vastaamaan kysymyksiin nanomateriaalien turvallisuudesta eri näkökulmista. Euroopan Unioni on yksi päärahoittajista. Sen lisäksi Työsuojelurahasto ja Suomen Akatemia tukevat nanomateriaalien turvallisuustutkimusta Työterveyslaitoksella.

www.ttl.fi/nanoturvallisuuskeskus



Työterveyslaitos



Nanoturvallisuuskeskus

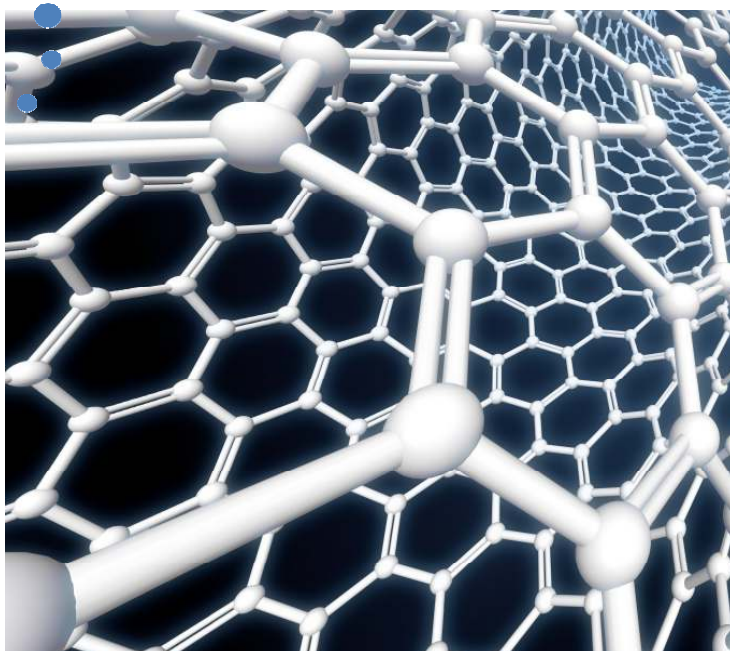
Työterveyslaitoksen Nanoturvallisuuskeskus koordinoi EU:n rahoittamien nanoturvallisuushankkeitten yhteenliittymää

Vuoden 2011 alussa Euroopan komissio sopi Työterveyslaitoksen ja sen Nanoturvallisuuskeskuksen kanssa, että laitoksen Nanoturvallisuuskeskus koordinoi kaikkien EU:n rahoittamien nanomateriaalien turvallisuutta koskevien tutkimushankkeiden yhteistoimintaa, jota edistämään on perustettu kaikki ko. hankkeet yhdistävä NanoSafety Cluster. Tähän yhteenliittymään kuuluu noin 30 tutkimusprojektia, joiden rahoitusosuus EU:lta on noin 120 miljoonaa euroa. Ensi vuonna hankerahoitus nousee yhteensä noin 200 miljoonaan euroon. Tutkimus klusterin sisällä on laajaa. Se pyrkii kattamaan kaikki vaiheet nanomateriaalien ja -tuotteiden suunnittelusta loppusijoitukseen. Monitieteiseen tutkimukseen liittyy aiheita, kuten toksikologia, ekotoksikologia, altistumisen arviointi, riskien arviointi ja -hallinta sekä standardisointi. Monet hankkeista ovat suuntautuneet myös nimenomaan perustutkimukseen, jossa sovelletaan mm. bioinformatiikkaa, omiikoita, epigeneettistä tarkastelutapaa ja systeemibiologiaa sekä synteettisten nanomateriaalien vaikutusta näihin ilmiöihin. Tavoitteena hankkeissa on kuitenkin aina vaikuttavuus EU:n teollisuuden kilpailukykyyn ja nanomateriaalien turvalliseen käyttöön. Projekteissa työskentelee useita satoja tutkijoita ympäri Eurooppaa.

Nanoturvallisuuskeskus valittiin hoitamaan klusterin koordinoititehtävää 2013 maaliskuuhun asti. Tänä aikana Nanoturvallisuuskeskus on vastuussa klusterin toiminnasta tiedottamisesta, kokouksien järjestämisestä, kansainvälisen yhteistyön lisäämisestä ja koordinaatiosta mm. USA:n, Japaniin ja muiden kehittyneiden ja kehittyvien talouksien (Brasilia, Kiina, Etelä-Afrikka) kanssa. Lisäksi koordinaattorin tehtäviin kuuluu uusien nanoturvallisuuteen vaikuttavien toimien suunnittelu yhdessä muiden tutkimushankkeiden sekä EU-komission ja teollisuuden kanssa.

www.nanosafetycluster.eu

**NanoSafety
Cluster**



Lääkeaineet, nanopartikkelit ja ekotoksikologia

Vuosikymmen sitten nanoekotoksikologiasta ei oltu vielä kuultukaan, mutta tilanne muuttui 2000-luvun puolessa välissä, kun aiheeseen liittyviä artikkeleita alkoi ilmestyä kiihtyvällä tahdilla. Luonnollisesti kehityskaari näkyi myös mm. Society of Environmental Toxicology and Chemistry:n järjestämissä kokouksissa, jotka ovat ekotoksikologian alan suurimpia vuotuisia kokouksia mm. Pohjois-Amerikassa ja Euroopassa. Nanoekotoksikologiaan liittyvät esitykset lisääntyivät yksittäisistä täyttämään jopa kaksi sessiota. Nyt kehityskaari on jo osittain kulkemassa siihen suuntaan, että nanoekotoksikologiaan liittyviä esityksiä näkyy omien sessioidensa lisäksi muun ekotoksikologian sessioissa, joten nanoekotoksikologian integroituminen osaksi muuta ekotoksikologiaa on siinä mielessä alkanut. Tämä ei kuitenkaan tarkoita, että tietäisimme miten nanopartikkelien ekotoksisuus pitäisi testata hallinnollisiin tarpeisiin tai ekosysteemitason vaikutusten arviointia varten. Menetelmiä nanopartikkelien analysoimiseksi ympäristöstä vasta kehitellään. Ensimmäiset viitteet siitä, että jätevesien mukana synteettisiä nanopartikkeleita päätyy ympäristöön, on kuitenkin jo saatu. Eliöiden mahdollisesta altistumisesta ja ekologisista vaikutuksista ei tiedetä vielä juuri mitään.

Lääkeaineiden ekotoksikologista tutkimusta on tehty hieman pidempään kuin synteettisten nanopartikkelien, eikä samanlaista räjähdysmäistä lisäystä tutkimusten määrässä ole havaittu vaan kasvu on ollut maltillisempaa. Lääkeaineita on löydetty ympäristöstä ja myös niiden aiheuttamia varsinaisia haittoja on osoitettu. Lääkeaineille ja synteettisille nanopartikkeleille on yhteistä se, että ekologisia haittoja ei todennäköisesti pystytä arvioimaan nykyisten kaltaisten akuuttien ekotoksisuustestien avulla. Toisaalta vaikeuksia on monien muidenkin kemikaalien kanssa.

Ekotoksikologiaa on viety ja viedään eteenpäin pääasiassa toksikologisista ja hallinnollisista lähtökohdista. Jos taas ekotoksikologian määritelmiä katsotaan, on ekologia vahvasti läsnä. Ekotoksikologia katsotaan tieteenalaksi, joka tutkii kemikaalien vaikutuksia populaatio-, eliöyhteisö ja ekosysteemitasolla. Tämä tarkoittaa sitä, että huomioon otetaan niin kemikaalien suorat kuin sekundaarisetkin vaikutukset, jotka heijastuvat tai ovat heijastumatta eliöyhteisössä. Vaikka ekologia määritelmien mukaan on vahvasti läsnä ekotoksikologiassa, ovat ekologit ja ekotoksikologit perinteistä johtuen liian kaukana toisistaan. Yksinkertaistettuna ekotoksikologian tarkoituksena on vastata kysymykseen mikä on tietyn kemikaalin vaikutus tietyssä ekosysteemissä. Tähän ei pystytä vastaamaan yksinomaan toksikologian, mutta ei myöskään pelkän ekologian keinoin. Pelkästään altistumisen arviointi voi olla haastavaa, vaikka siihen on panostettu. Puhumattakaan siitä, että oikeasti pystyttäisiin määrittelemään ko. kemikaalin populaatio-, eliöyhteisö- ja ekosysteemitason vaikutuksia. Siihen kannattaa kuitenkin pyrkiä lisäten eri tieteenalojen vuoropuhelua. Sitä vuoropuhelua tullaan käymään myös Jyväskylässä huhtikuussa.

Tervetuloa Suomen toksikologiyhdistyksen vuosiseminaariin Jyväskylään 16.-17.4.2012,

Jarkko Akkanen

Cancer genomes and their implications for basic and applied research

Bert Vogelstein 29.2.2012 at NIH, Bethesda
Notes by Kirsi Vahakangas

Introduction of Dr. Vogelstein.

Bert Vogelstein, MD, was the first researcher to elucidate the molecular basis of common human cancer. His work on colorectal cancer showed the sequential genetic events in human cancer and helped to understand the slow development of cancers. He also established p53 as a tumor suppressor in colon cancer. His PubMed record lists over 400 papers, many of them key publications in cancer development and translational oncology.

Lecture delivered by Dr. Vogelstein

The mutation rate in tumors, in general, is exactly the same as in normal cells (0.5×10^{-9} mutations/base pair/generation). In adult tumors there are 20-70 coding region mutations (median 45). Lung and melanoma have a higher number (100-200), probably because they are so heavily affected by mutagens. Pediatric tumors have a lower number of mutations than adult tumors (about 10). Thus the number of hits to convert a pediatric (stem cell-like) cell to a cancer cell is much less than in adults. Why is the mutation rate so similar in normal cells and cancer cells? According to Vogelstein the reason is that mutations are clocks: every time the cell divides there is a possibility for a mutation and mutations may lead to the acquisition of a growth advantage. The only cells with a huge number of mutations are those in tumors with DNA repair deficiency (for instance, in patients with a mismatch repair or MMR deficiency, 700-1500 mutations).

Mutations in cancers can be divided into drivers, which induce and keep the carcinogenesis process going, and passengers, which are of no consequence to the process but result in the general genetic instability that is typical of tumor cells. Cancer genes (driver genes) increase the ratio of cell birth/cell death(s). For the cancer cell, $s = 1.004$, thus giving a selective advantage to a driver mutation of 0.4% (Bozic et al 2010). This is not much more than in a normal cell, but continuous slow growth is enough to result in a tumor. It is clear that the combination of genetic events typical in cancer is achieved over a long time and every new driver mutation leads to a slightly increased rate of tumor growth. This observation also has implications for testing the effects of putative driver mutations on cell growth *in vitro*. Such a small growth advantage is almost impossible to find in cell culture in a short period of time (Bozic et al. 2010).

It is not easy to discern which mutations are the drivers. This is partially because they often represent a small minority of the mutations found in a tumor type, typically <1-2%, and in very few cases drivers represent >10%. Vogelstein suggests that the ways to identify driver mutations include; 1) statistical, 2) biophysical (structural characterization), and 3) functional assays. Individually, none of these three approaches are definitive methods for identifying driver genes. According to Vogelstein the fourth way is the "5/15 rule" for a bonified driver gene (>5 intragenic mutations; in tumor suppressor gene >15% inactivating mutations; in

oncogene >15% recurrent mutations, meaning that the same amino acid is mutated). These rules are independent of tumor types.

Vogelstein wanted the audience to think about how many driver genes might exist, and then promised a surprise: after 683 000 human cancers of 350 histological types were studied, 217 000 mutations were listed. However, only 117 of the related genes were identified as driver genes (70 tumor suppressor genes and 47 oncogenes). Another interesting question was how many new driver genes (with significant mutations) have been identified through genome wide sequencing studies? Surprisingly, again, not more than 27, which represent 23% of the driver genes. This means that most driver genes were discovered by “old-fashioned” methods. Many of the novel driver genes were found by sequencing which is intriguing. Vogelstein called this a tribute to basic research and notable that the same driver genes are found all over again in new tumor types. For instance, MLL2 & 3, mixed lineage leukemia genes encoding histone 3 lysine methyl transferases (Krivtsov & Armstrong 2007), were described first in non-Hodgkin lymphoma, but later found also in other cancers. On the basis of past discoveries, it is already largely known what drives cancer. It is interesting however, that many of the novel driver genes discovered through sequencing are involved in histone and DNA modifications. The next big challenges are to solve the links between genetics and epigenetics and determine the molecular basis of epigenetic changes.

Vogelstein provided two interesting examples of such driver genes and the effects of their mutations in cancer: The ATRX and DAXX genes code for proteins that interact with each other, and among other things take part in chromatin modeling at telomeres (Heaphy et al. 2011). The telomerase independent telomere maintenance mechanism, so-called alternative lengthening of telomeres (ALT), correlates perfectly with inactivation of ATRX or DAXX. This mechanism has been shown to play a role in pancreatic neuroendocrine and brain tumors. Another example is isocitrate dehydrogenase (IDH) (Dang et al. 2009, Frezza et al. 2010). Two of the three isoforms of this gene, IDH1 (cytosolic) and 2 (mitochondrial), are mutated in high proportion of gliomas, and mutations are also found in leukemias. Although IDH mutants lose their normal enzymatic activity, they gain a new one and start producing 2-hydroxyglutarate (by reducing alpha-ketoglutarate), instead of catalyzing metabolism of isocitrate to alpha-ketoglutarate. Dang and coworkers (2009) found that mutations in R132 change the orientation of the catalytic site, so that the enzyme binds NADPH with higher affinity and supports reductase rather than oxidase activity. IDH provides an example of a link between genome and metabolome.

There is a lot of heterogeneity in tumor mutations so that each tumor is genetically unique. For example, Vogelstein’s group has lately studied pancreatic cancer and a comparison of two pancreatic cancers revealed vastly different genotypes (Jones et al. 2008a). Even the same genes had different mutations giving unique phenotypes (I think that this is really no news on basis of what we know about the TP53 tumor suppressor gene: thousands of mutations known, of which only a subset have functional consequences; see e.g. Peltonen et al. 2012). An important question that remains is how does one get from a genotype to a phenotype? Simplifications: 1) in pancreatic cancer there is a mean of 3.8 driver mutations/tumor; in a cancer there are generally 6.2 driver mutations/tumor which is consistent with epidemiology and clinical data showing that the number of steps from normal tissue to tumor is about six, 2) driver genes can be organized into 12 core cancer pathways, and all of the 117 driver genes are components of one or more of these pathways. For instance in pancreatic cancer, there are aberrations in TGF beta-signaling in 100% of the cancers.

The exploitation of cancer genome data includes 1) patient management, 2) therapeutics and 3) prevention. In patient management, genetic analysis improves the accuracy of diagnosis pre-surgically (but does not replace histopathology) and provides biomarkers for follow-up post-surgically. In 300 cases of grade III gliomas, the mutation data in 90% of cases correlated well with the histopathology. In the 10% that did not, mutation data made the diagnosis more accurate so that patient survival showed a much better differentiation between the groups. This was not so with gene expression data which has much less to do with the actual pathogenesis of tumors, while mutations are directly causally related to pathogenesis. Biomarker types include cancer-associated (CEA, CA19-9, PSA) and pathogenic genetic alterations. In grade III gliomas, for instance, the driver genes mutated include IDH1/2, CIC (controls EGFR-signaling), FUBP1 (controls Myc-expression) and ATRX (Bettegowda et al. 2011). While 100% of tumors had mutations and rearrangements, 95% of these were detectable in plasma DNA. Thus it seems that the majority of cancer specific rearrangements can be detected in plasma (circulating tumor DNA, not circulating cells). Mutations in plasma go up and down depending on the tumor burden. These findings have interesting connotations for patient management.

In regard to therapeutics, targeted drugs already exist, but need to be used in combination with traditional cancer chemotherapeutics. Is it possible to achieve the same in cancer as has been gained by HAART (highly active antiretroviral treatment) in HIV? Currently it would be difficult because most drugs target activated oncogenes, while mutations in tumor suppressor genes are the more prevalent events in cancer. An integrated genomic analysis of 316 high-grade ovarian cancers has shown that there are 0.35 oncogene mutations/tumor which means that majority of the tumors have none. From the drug development point of view it is important to remember that every tumor suppressor mutation induces an increase of a down-stream protein. Mutations may be potentially recognized by the immune system (Segal et al 2008, Castle et al. 2012) which implicates the use of mutanomes (!) for tumor vaccination.

Because cure rates in many cancers, although good in some cases, remain poor (e.g. in pancreatic cancer 4%), it would seem that prevention would be the best approach. This would require both risk assessment (which Vogelstein mentioned but did not talk about) and early detection. By using a "molecular clock", comparative lesion sequencing and analyzing the data quantitatively, Vogelstein's group determined the time intervals between sequential clonal expansions in a tumor (Jones et al. 2008b, Yachida et al 2012). It takes a long time for a cancer to develop. Time from 1st mutation to metastasis is as long as over 20 years for pancreatic cancer (with a K-ras mutation most probably as the first driving mutation), and 30 years for colorectal cancer. Thus there is a large interval within which to prevent the development of a malignant tumor or to detect a tumor at an early stage, a point at which therapy is broadly more effective. In colorectal cancer, cancer mutations have been detected both in plasma and stool samples. However, mutations were detected at a higher frequency in stool samples (Diehl et al. 2008). The numbers in Table 1 are from Vogelstein's lecture, not from the paper. In pancreatic cancer 65/66 tumors harbored a K-ras mutation and 40 (66%) of these were detectable in plasma.

Table 1. Detection of cancer mutations in matrices for possible early detection of colorectal cancer

Tissue	Mutations in plasma (% cases)	Mutations in stool (% cases)
Advanced cancer	100	100
Localized cancer	61	91
Adenoma	10	75
Normal	0	0

In closing, Vogelstein summarized some of the challenges we currently face. The first is that we need to have a better understanding of cancer-related pathways in human cells (i.e., signaling mechanisms are cell type specific). In addition, there is a pressing need to develop novel biologically based therapies. Finally, he remarked that it is imperative to develop new strategies for both early detection and treatment (during discussion Vogelstein mentions a paper in NEJM that reports a 50% reduction in colon cancer risk by removal of polyps during colonoscopy, which would be news were such a reduction due to a new drug; Zauber et al. 2012). It would seem therefore, that while we understand much about mutagenesis and how it is related to carcinogenesis, there are still significant stumbling blocks to overcome before our new wealth of knowledge can be translated into clinical usefulness.

Acknowledgements:

I want to thank my friends and colleagues at LHC, Drs. Brid Ryan and Adriana Arita, and Ms. Judith A. Welsh for critical reading, comments and correcting the language of the manuscript.

References

Bettegowda C, Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, Wood LD, Hruban RH, Rodriguez FJ, Cahill DP, McLendon R, Riggins G, Velculescu VE, Oba-Shinjo SM, Marie SK, Vogelstein B, Bigner D, Yan H, Papadopoulos N, Kinzler KW. Mutations in CIC and FUBP1 contribute to human oligodendroglioma. *Science* 333: 1453-1455, 2011.

Bozic I, Antal T, Ohtsuki H, Carter H, Kim D, Chen S, Karchin R, Kinzler KW, Vogelstein B, Nowak MA. Accumulation of driver and passenger mutations during tumor progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 18545-18550, 2010.

Castle JC, Kreiter S, Diekmann J, Löwer M, van de Roemer N, de Graaf J, Selmi A, Diken M, Boegel S, Paret C, Koslowski M, Kuhn AN, Britten CM, Huber C, Türeci O, Sahin U. Exploiting the Mutanome for Tumor Vaccination. *Cancer Res.* 2012 Feb 13. (Epub ahead of print)

Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, Fantin VR, Jang HG, Jin S, Keenan MC, Marks KM, Prins RM, Ward PS, Yen KE, Liao LM, Rabinowitz JD, Cantley LC, Thompson CB, Vander Heiden MG, Su SM. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 462: 739-744, 2009

- Diehl F, Schmidt K, Durkee KH, Moore KJ, Goodman SN, Shuber AP, Kinzler KW, Vogelstein B. Analysis of mutations in DNA isolated from plasma and stool of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 135: 489-498, 2008.
- Frezza C, Tennant DA, Gottlieb E. IDH1 mutations in gliomas: when an enzyme loses its grip. *Cancer Cell* 17: 7-9, 2010.
- Heaphy CM, de Wilde RF, Jiao Y, Klein AP, Edil BH, Shi C, Bettegowda C, Rodriguez FJ, Eberhart CG, Hebbar S, Offerhaus GJ, McLendon R, Rasheed BA, He Y, Yan H, Bigner DD, Oba-Shinjo SM, Marie SK, Riggins GJ, Kinzler KW, Vogelstein B, Hruban RH, Maitra A, Papadopoulos N, Meeker AK: Altered telomeres in tumors with ATRX and DAXX mutations. *Science* 333: 425, 2011.
- Jones S, Chen WD, Parmigiani G, Diehl F, Beerewinkel N, Antal T, Traulsen A, Nowak MA, Siegel C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Willis J, Markowitz SD. Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 4283-4288, 2008b
- Jones S, Zhang X, Parsons DW, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Kamiyama H, Jimeno A, Hong SM, Fu B, Lin MT, Calhoun ES, Kamiyama M, Walter K, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Hartigan J, Smith DR, Hidalgo M, Leach SD, Klein AP, Jaffee EM, Goggins M, Maitra A, Iacobuzio-Donahue C, Eshleman JR, Kern SE, Hruban RH, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 321: 1801-1806, 2008a.
- Krivtsov AV, Armstrong SA: MLL translocations, histone modifications and leukaemia stem-cell development. *Nat Rev Cancer* 7: 823-833, 2007.
- Parmigiani G, Boca S, Lin J, Kinzler KW, Velculescu V, Vogelstein B: Design and analysis issues in genome-wide somatic mutation studies of cancer. *Genomics* 93: 17-21, 2009.
- Peltonen JK, Helppi HM, Pääkkö P, Turpeenniemi-Hujanen T, Vähäkangas KH. p53 in head and neck cancer: functional consequences and environmental implications of TP53 mutations. *Head Neck Oncol* 2: 36, 2010.
- Segal NH, Parsons DW, Peggs KS, Velculescu V, Kinzler KW, Vogelstein B, Allison JP. Epitope landscape in breast and colorectal cancer. *Cancer Res* 68: 889-892, 2008.
- Yachida S, Jones S, Bozic I, Antal T, Leary R, Fu B, Kamiyama M, Hruban RH, Eshleman JR, Nowak MA, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Iacobuzio-Donahue CA. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 467: 1114-1117, 2010.
- Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorf-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Wayne JD. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal cancer deaths. *N Engl J Med*. 366: 687-696, 2012

Effects of benzo(a)pyrene in human breast cancer cell lines related to chemical carcinogenesis

FT Marjo Huovinen väitteli joulukuussa 2011 Farmasian laitokselta (toksikologia) Terveystieteiden tiedekunnassa, Itä-Suomen yliopistossa

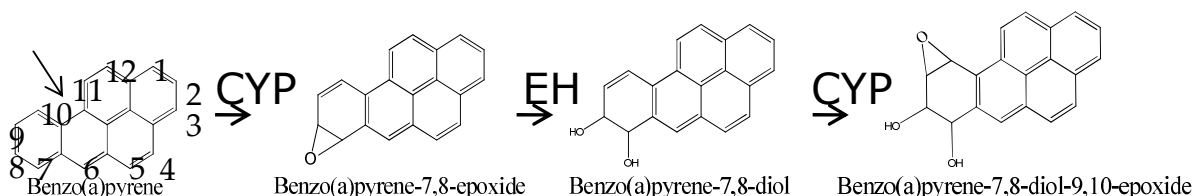
Tupakointi mahdollisesti osallisena rintasyövän syntyyn

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä ja tupakoinnin oletetaan olevan yksi tämän taudin riskitekijä. Tämä tutkimus osoitti, että mm. tupakan savussa oleva syöpää aiheuttava bentso(a)pyreeni (BP) voi olla osallisena rintasyövän synnyssä.

Taulukko 1. Rintasyövän tunnettuja riskitekijöitä

- Perinnöllinen alttius
- Aikainen kuukautisten alkamisikä
- Myöhään alkavat vaihdevuodet
- Ei synnytyksiä
- Korkea ensisynnytyksikä
- Lyhyt imetysaika
- Alkoholin käyttö
- Korkea painoindeksi (BMI)

Oletusta siitä, että BP on yksi riskitekijä rintasyövän syntymisessä tukevat saadut tulokset ihmisen rintasyöpäsoluilla: 1) BP:n aineenvaihduntatuotteen, bentso(a)pyreeni-dioli-epoksidin (BPDE, kuva 1), sitoutuminen solujen DNA:han BP-altistuksen jälkeen, 2) solua syövältä suojaavan p53 proteiinin lisääntyminen ja spesifinen muokkaus (fosforylaatio), mikä viittaa proteiinin aktivoitumiseen ja 3) solukuoleman lisääntyminen suojaten elimistöä BP:n haitallisilta vaikutuksilta. Tämä väitöskirjatyö tukee aiemmin saatuja tuloksia, joissa on BP-altistuksen jälkeen havaittu BP:n aineenvaihduntatuotteen, BPDE:n, sitoutuvan ihmisen DNA:han rintakudoksessa sekä aiheuttaneen rintakudoskasvaimia koe-eläimillä.



Kuva 1. Bentso(a)pyreenin metabolia karsinogeeniseksi dioliepoksidiksi

BP-altistuksen vertailua viidessä ihmisen rintasyöpäsolulinjassa

BP voi sitoutua ihmisen DNA:han ja saada aikaan syövän syntymisen. p53 proteiini suojelee elimistöä BP:n haittavaikutuksilta, mutta jos tämä suojajärjestelmä pettää, syöpä voi syntyä. Tämän väitöskirjatutkimuksen tarkoituksena oli selvittää viidessä ihmisen rintasyöpäsolulinjassa BP:n aiheuttamia p53-proteiini-välitteisiä vasteita, jotka suojelevat soluja BP:n syöpää aiheuttavilta vaikutuksilta. Ensiksi selvitettiin onko rintasyöpäsolujen TP53 geenissä mutaatioita, sekä solujen kykyä muodostaa BP:stä sen haitallista aineenvaihduntatuotetta BPDE:tä. Aktivoituaakseen p53 proteiinin tiettyihin aminohappoihin lisätään proteiinin muodostumisen jälkeen esim. fosfo- tai asetyyliryhmiä. p53 proteiinin lisääntymistä sekä fosforylaatiota selvitettiin BP-altistuksen jälkeen eri rintasyöpäsolulinjoissa. BP:n aiheuttaman solukuoleman luonnetta tutkittiin myös. Tuloksia vertailtiin useammassa eri rintasyöpäsolulinjassa, että selviäisi ovatko BP:n aiheuttamat vasteet ominaisia rintakudokselle vai solulinja-spesifisiä.

Syöpää estävä p53-proteiini suojaa soluja benzo(a)pyreenin haitallisilta vaikutuksilta

Neljässä viidestä solulinjasta havaittiin BPDE-DNA sitoutumistuotteita, mikä viittaa siihen, että näissä soluissa on toimiva BP:n aineenvaihdunta. Kahdessa solulinjoista (MCF-7 ja ZR-75-1) oli ns. villin tyyppin TP53 geeni, mikä on osoitus normaalista toimivasta proteiinista. Fosforylaatio-tutkimukset osoittivat, että aminohappo-392:n fosforylaatio on ensimmäinen proteiinia stabilisoiva muokkaus BP-käsittelyn jälkeen rintasyöpäsoluissa, joissa on villin tyyppin TP53 geeni. BP:n aiheuttaman solukuoleman osoitettiin olevan, ainakin osittain, p53-proteiini-välitteistä apoptoottista solukuolemaa MCF-7 ja mahdollisesti myös ZR-75-1 soluissa. Näitä tuloksia tukevat havaitut muutokset apoptoosiin liittyvissä proteiineissa BP-altistuksen jälkeen.

Tupakointi ja rintasyöpä

Tupakan savu sisältää polysyklisiä aromaattisia hiilivetyjä (PAH), joita muodostuu orgaanisen materiaalin epätäydellisen palamisprosessin aikana, mm. tupakan palamisprosessissa, ruoan valmistuksessa ja liikenteen päästöissä. Bentso(a)pyreeni (BP) kuuluu PAH-yhdisteisiin ja sitä onkin käytetty näiden yhdisteiden malliaineena. Kansainvälinen syöväntutkimuslaitos (IARC) on todennut BP:n ihmiselle karsinogeeniseksi yhdisteeksi. Epidemiologiset tutkimukset sekä koe-eläimillä tehdyt tutkimukset tukevat oletusta, että tupakointi on yksi rintasyövän riskitekijä. Erityisesti nuorten naisten tupakointi on haitallista, sillä rintakudos kehittyy teini-iässä, raskauden aikana sekä synnytyksen jälkeen. Nämä kehitysvaiheet ovat erittäin herkkiä rintakudokselle ja altistumisella tupakan savulle voi olla vaikutus rintasyövän kehitykseen.



Kuva 2. Polysyklisten aromaattisten hiilivetyjen lähteitä.

Altistumisen arvioinnin monet kasvot

Tutustuin lähemmin altistumisen arviointiin TRISK-koulutusohjelman 3 kk:n projektityön ohessa, aiheeni liittyi erään biosidisen tehoaineen altistumisen arviointiin. Ihmisen altistumisen arvioinnin viidakossa seikkailtuani halusin selventää itselleni, ja toivon mukaan myös Toksikologi-lehden lukijoille, mistä altistumisen arvioinnissa on kyse. On työntekijän altistumista, kuluttajien altistumista, sivullisen altistumista, sikiön altistumista, kumulatiivista altistumista, altistumista jäämille, altistumista esineille, ilmaansaasteille...erilaisista altistumisen arviointiin käytettävistä menetelmistä ja työkaluista puhumattakaan.

Altistuneet populaatiot

Työntekijän altistuminen kattaa mm. teollisuustyöntekijän sekä ammattilaisen (esim. maalari, kampaaja) altistumisen. Toisaalta esim. maanviljelijät voidaan tulkinnasta riippuen katsoa joko ammattilaiseksi tai ei-ammattilaiseksi. Työntekijän altistuminen on yleensä moninkertaista verrattuna työpaikan ulkopuolella tapahtuvaan altistumiseen. Erityisesti hengitysteitse ja ihon kautta altistuminen on työpaikalla merkittävää.

Kuluttaja voi altistua kaikille mahdollisille kuluttajatuotteille (teollisuuskemikaalit, biosidit, kasvinsuojeluaineet, kosmetiikka) ja altistuminen voi tapahtua mm. esineistä ja pinnoilta, eri olomuodoissa olevista aineista ja valmisteista, eri altistumisreittien kautta, ulkona ja sisällä jne. Kuluttaja altistuu myös ravinnossa oleville aineille (lisäaineet, kasvinsuojeluainejäämät, ruuan kanssa kosketuksissa olevat materiaalit, ruuan valmistuksessa/prosessoinnissa syntyvät aineet), sekä nautintoaineille.

Sivullinen voi olla joko työntekijä tai kuluttaja, joka altistuu esim. työtehtävänsä aikana epäsuorasti tai asuessaan/oleskellessaan alueella/paikassa, missä ko. altistetta esiintyy. Riskinarvioinnissa on useiden lainsäädäntöjen mukaan määritettävä myös sivullisten altistuminen ja riskinarviointi.

Lapset ovat erityisryhmä, ja lasten käyttäytyminen eroaa aikuisista, mm. ruokailutottumukset, altistuminen ympäristön altisteille myös leikin yhteydessä ja yleisempi suun kautta altistuminen. Myös elimistön toiminta, esimerkiksi toksikokinetiikka sekä ruumiin paino ja suhteellinen veden määrä ovat erilaisia kuin aikuisilla. Altistumisen arvioinnissa nämä seikat on otettava huomioon, mikäli lapsi on tutkittavan aineen altistumisen kohderyhmää.

Sikiön altistuminen äidin **raskauden** aikaisen altistumisen kautta aiheuttaa erityistä huolta, ja mikäli aineen haitallisista vaikutuksista sikiöön on tietoa, tulee sikiön altistuminen erityisesti huomioida riskinarvioinnissa. Sikiön altistumisen tutkiminen on monitahoista ja siinä on otettava huomioon äidin altistumisen lisäksi aineen kyky kulkeutua istukan läpi sikiöön. Mikäli tiedetään tai epäillään, että altistumista on tapahtunut, voidaan sitä varten ottaa näytteitä mm.

istukan napaverestä, sikiön kapillaariverinäyte tai lapsivesinäyte. Sikiön altistumista on vaikea mallintaa rakenne-aktiivisuuteen tai eläinkoedataan perustuen, koska ihmisistukka on hyvin monimutkainen elin eri solukerroksineen ja kuljetusproteiineineen, ja se eroaa toiminnaltaan ja rakenteeltaan huomattavasti esim. jyrsijöiden istukoista. Mikäli halutaan tutkia tietyn aineen kulkeutumista istukan läpi, paras, mutta aikaa vievä menetelmä on ihmisen istukkaperfuusio. Silläkin on kuitenkin rajoituksensa, ja joidenkin aineiden suhteen lyhytaikaisen istukkaperfuusion antama kuva sikiön altistumisesta *in vivo* on epätäydellinen.

Altistumisen arviointiin käytettävät suorat ja epäsuorat menetelmät

Suorilla menetelmillä saadaan yleensä luotettavampi kuva altistumisesta kuin epäsuorilla. Biomonitorointi tarkoittaa aineen, sen metaboliitin tai kudokseen sitoutuneen tuotteen mittaamista elimistön sisältä mm. verestä, virtsasta, luusta, rasvakudoksesta tms. Esimerkiksi useiden aineiden DNA- tai hemoglobiiniaddukteja voidaan jo määrittää. Myös työhygieniset mittaukset, esimerkiksi hengitysilmanäytteet ovat suorita menetelmiä. Yleisesti saatavilla olevien tutkimusten lisäksi esimerkiksi työpaikalta voi löytyä julkaisematonta mittausdataa hallinnollisen riskinarvioinnin käyttöön. Biomonitorointimenetelmien kehittäminen edellyttää ensin hyödylliseltä tuntuvan, altistumista periaatteessa kuvaavan biomarkkerin mittausmenetelmän kehittämisen ja validoinnin, minkä jälkeen vasta voidaan validoida ao. biomarkkeri rutiinikäyttöön.

Koska läheskään kaikille aineille ei ole olemassa hyvää ja halpaa suoraa mittausmenetelmää, joudutaan toistaiseksi erittäin usein turvautumaan edullisempaan, epäsuoraan altistumisen arviointiin, joka väistämättä sisältää hyvin monia epävarmuustekijöitä. Epäsuorat menetelmät antavat populaatiotason tietoa todennäköisestä altistumisesta. Siinä pitoisuus mitataan tai arvioidaan altistumisen lähteestä (esim. maaperä, vesi, esine tms. kuluttajatuotteet, teollisuusprosessi, ruoka). Tämän jälkeen arvioidaan altistumispitoisuus matemaattisilla malleilla ottaen huomioon elintavat/käyttäytyminen, migraatio, imeytyminen jne. Tähän voidaan käyttää apuna erilaisia mallinnusohjelmia, kyselyitä (esim. ruokapäiväkirjat) sekä tietokantoja. Tietokantoihin on kerätty tietoja altistumisesta, elintavoista (esim. ruokailutottumukset eri alueilla), ja niitä voidaan hyödyntää etenkin jos arvioidaan altistumista populaatiotasolla. Altistumista mallinnettaessa on oltava tietoa aineen kinetiikasta, miten arvioitava aine imeytyy ihon läpi, ruuansulatuskanavasta tai hengitysteitse, ja myös esimerkiksi hengitystiheys/tilavuus on otettava huomioon. Tämän lisäksi on oltava tietoa mm. kemikaalin käyttömäärästä ja tavasta, aineen höyrynpaineesta, ilmanvaihdosta ja suojaumisesta.

Altistumisen arviointiin käytettävät mallit

Mikäli biomonitorointidataa tai vastaavaa mittausdataa ei ole saatavilla, eri lainsäädännöissä käytetään erilaisia malleja ja menetelmiä altistumiseen arviointiin. Yleisimpiä Euroopassa käytettyjä malleja ovat esimerkiksi ConsExpo, jota voidaan käyttää mm. kuluttaja-altistumisen

arviointiin, mutta se käy myös tiettyjen ammattialtistumisten arviointiin (Taulukko 1). Työntekijän altistumiseen on saatavilla useita erilaisia malleja lainsäädännöistä riippuen. Tässä alla on kerättyä eri EU-lainsäädäntöjen (mm. biosidit, kasvinsuojeluaineet, REACH-kemikaalit, kosmetiikka, ruuan lisäaineet) ohjeellisia malleja, joita voidaan käyttää apuna altistumisen arvioinnissa. Lääkkeiden osalta altistumispuoleisuudet tiedetään, ja ongelmana onkin sivullisten altistuminen ympäristöstä lääkejätteen kautta.

Taulukko 1. Altistumisen arvioinnin apuna käytettäviä malleja ja työkaluja.

Mallin/työkalun nimi (ja lyhenne)	Esimerkkejä käyttökohteista
Advanced REACH Tool (ART)	REACH-kemikaalit; työntekijät
Bayesian Exposure Assessment Tool (BEAT)	Biosidit; työntekijät
Budget-method	Ruuan lisäaineet; kuluttajat
Consumer exposure –model (ConsExpo)	Biosidit, REACH-kemikaalit; kuluttajat, työntekijät
Estimation and Assessment of Substance Exposure (EASE)	Biosidit, REACH-kemikaalit; työntekijät
ECETOC Targeted Risk Assessment Tool (ECETOC TRA)	REACH-kemikaalit; työntekijät, kuluttajat
Exposure and Fate Assessment Screening Tool (E-Fast)	REACH-kemikaalit; kuluttajat
Einfachen Maßnahmenkonzepts Gefahrstoffe-Expo-Tool (EMKG-Expo-Tool)	REACH-kemikaalit; työntekijät
European Statistical Population Model (Colipa)	Kosmetiikka, kuluttajat
European Predictive Operator Exposure Model (EUROPOEM)	Kasvinsuojeluaineet, biosidit; työntekijät
German model by Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (German BBA model)	Kasvinsuojeluaineet; työntekijät
GlobalExpoFrame (GExFRAME-system)	REACH-kemikaalit; kuluttajat
Human and Environmental Risk Assessment -tool (HERA)	REACH-kemikaalit; kuluttajat
Pesticide Handlers Exposure Database (PHED)	Kasvinsuojeluaineet; työntekijät
Risk Assessment of Occupational Dermal Exposure to Chemicals (RISKofDERM)	Biosidit, REACH-kemikaalit; työntekijät (dermaali)
Soap and Detergent Association -tool (SDA)	REACH-kemikaalit; kuluttajat
Stoffenmanager	REACH-kemikaalit, biosidit; työntekijät
Technical Notes for Guidance (TnSg)	Biosidit; työntekijät, kuluttajat
UK Predictive Operator Exposure Model (UKPOEM)	Kasvinsuojeluaineet; työntekijät

Biosidilainsäädännön puitteissa käytetään useimmiten sekä omia, ns. TnSG-ohjeiden malleja, sekä BEATia ja CONSEXPOa, mutta myös muita malleja voidaan hyödyntää, joita ovat esim. RISKofDERM, EUROPOEM, EASE ja Stoffenmanager. Näillä arvioidaan joko teollisuustyöntekijän, ammattilaisen, ei-ammattilaisen, sivullisen tai kuluttajan altistumista.

Kasvinsuojeluaineiden työntekijän, operaattorin, sivullisen tai asukkaiden altistumista voidaan mallintaa esim. EUROPOEM, UKPOEM, BBA (ns. German model) ja PHED (Pesticide

Handlers *Exposure Database*) –malleilla. Lisäksi kasvinsuojeluaineiden kuluttaja-altistuminen tulee arvioida jäämien arvioinnin yhteydessä, johon käytetään alueellista tietoa ruuan kulutuksesta sekä tutkittavan altisteen määrästä eri ruoka-aineissa.

REACH-teollisuuskemikaalien osalta työperäisen altistumisen arviointiin käytetään mm. ECETOC TRA- (käyttää mm. modifioitua EASEa) ja EMKG-Expo-Tool -malleja, sekä useammille iteroinneille käytettäviä "higher tier" –malleja, kuten Stoffenmanager, RISKofDERM ja Advanced REACH Tool (ART). Myös biosidilainsäädännön (esim TnSG-mallit), kasvinsuojelulainelainsäädännön (EUROPOEM ym) sekä US EPA:n mallit mainitaan käyttökelpoisiksi teollisuuskemikaalien altistumisen arvioinnissa. REACH-kemikaalien kuluttaja-altistumisen arviointiin voidaan käyttää mm. ConsExpoa sekä ECETOC TRA-mallia, jota voidaan edelleen parantaa käyttämällä mallin yhteydessä mm. ns. SDA tai HERA -työkaluja. Myös muita työkaluja/malleja on mainittu kuluttaja-altistumisen arvioinnin ohjeessa, kuten US EPA E-Fast model sekä GExFRAME-system.

Kosmetiikkalainsäädännössä käytetään sekä omia, SCCP:n (Scientific Committee on Consumer Products) ohjeissa olevia malleja sekä mm. ConsExpoa ja European Statistical Population Model (Colipa) -mallia esimerkiksi yhdistettynä Monte Carlo simulaatioon.

Ruuan lisäaineille ja ruuan kanssa kosketuksiin oleville materiaaleille tehtävä altistumisen arviointi eroaa hieman edellä mainituista menetelmistä. Ruuan lisäaineiden altistumisen arvioinnissa on käytetty laskennallista, ns. Budget-menetelmää, joka perustuu ruuan kulutukseen ja ruuassa olevaan altisteen määrään. Yleisesti ravintoon liittyvässä altistumisen arvioinnissa käytetään usein esim. ruokapäiväkirjoista tai olemassa olevista, ruuan kulutuksesta eri alueilla kertovasta tietokannasta saatuja arvoja (esim. EU Food Consumption Database). Ruuan monitorointia ja kyselyitä tehokkaampi menetelmä tuottamaan tietoa altistumisesta tietyille kemikaalille kaikista mahdollista ravinnon lähteistä on ns. Total Diet Study (TDS) joka perustuu tiedettyyn ruuankulutusdataan ja tyypilliseen ruokavalioon sekä ruuanvalmistusmenetelmiin, ja siinä summataan kaikki tietyn kemikaalin ravinnon lähteet.

Probabilistiset mallit, esim. Monte Carlon analyysi, ovat yleensä enemmän aikaavieviä ja vaativampia kuin deterministiset mallit, mutta ne myös ottavat paremmin huomioon vaihtelevuuden sekä epävarmuustekijät ja antavat täten luotettavamman ja realistisemmän kuvan altistumisesta.

Tästä huimasta mallien viidakosta ymmärrämme, että täytyy olla hyvin perehtynyt aiheeseen, mikäli haluaa hallita koko kentän, ja useimmiten asiantuntijat keskittyvätkin tietyn lainsäädännön malleihin. Riskinarvioinnissa on punnittava erilaisten altistumisen arviointiin käytettyjen menetelmien ja tulosten luotettavuutta, ja epävarmuustekijät sekä lainsäädännön kriteerit huomioiden valittava riskinarvioinnissa käytettävät realistiset (tai reasonable worst case) altistumisepitoisuudet. Ensimmäisen arvioinnin jälkeen (tier 1) voidaan joutua tekemään useita iterointeja, että saadaan riski hyväksyttävälle tasolle. Yksi nouseva trendi altistumisen

arvioinnissa on kumulatiivinen altistuminen - altistuminen useille kemikaaleille useista eri lähteistä, ja tässä viidakossa riittää pureskeltavaa seuraaville sukupolvillekin.

Kirsi Myöhänen

Kiitokset: Kirsi Vähäkangas ja Juha Laakso

Lähteet:

Biocides: http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_activities/public-health/risk_assessment_of_Biocides/guidance-documents

Cosmetics: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_004.pdf

Food additives, see e.g.: <http://www.efsa.europa.eu/en/consultationsclosed/call/111117.pdf>

Plant protection products: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1501.pdf>

REACH-chemicals: <http://echa.europa.eu/web/guest/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>

Greetings from Bethesda parts I and II

Greetings from Bethesda I

Dear Toxicologists

Two weeks ago we (me and my husband) landed in Dulles, the international airport of Washington DC happily unaware of all the practical difficulties awaiting for us. The fact that I have worked here twice before did not help because in twenty years, since my last long term visit, everything has changed. Now we are much wiser, but most of the information we have gathered does not help us, because one usually comes across these situations only once (like renting an apartment, getting NIH-badge, opening NIH Credit Union account etc.). However, if any of you in near future happens to join the scientific forces here we would be happy to help. For us, great help has been my long-time friend, Judy Welsh, who works in the same laboratory at NIH, which I am visiting.

NIH, the National Institutes of Health comprises of tens of institutes, of which the National Cancer Institute in building 37 is one. I work on the third floor at the Laboratory of Human Carcinogenesis. The chief of the laboratory is Dr. Curtis C. Harris, who is world-known cancer scientist and also award-winning toxicologist. He has spent much of his career studying chemical exposure-associated cancers, earlier especially lung cancer which is still very much in the focus of his group. His laboratory was also among the three who first described the link of Aflatoxin B1 with a certain type of TP53 mutation in liver cancer early 1990'. Later inflammation and cancer, and currently epigenetic events in cancer are some other lines of research in his laboratory. The last of this list fascinates me very much and I am looking forward to a very interesting sabbatical in USA. At work, so far I have been reading literature and discussing with people, as well as attended some meetings. This week, hopefully, is the dawn of my involvement in the research here. Since I did not get grants to do my own things, I will participate in some of the project(s) already on-going.

NIH is full of great scientists and interesting people. Every week tens of seminars are organized and there is an intensive educational program for postdocs and others interested in learning new techniques and ideas. I will be joining a course in genomics in Wednesday mornings and hopefully learning the secrets behind many of the abbreviations familiar from scientific papers. Since I was not able to start at the beginning of January, I have missed three first lectures. They are fortunately placed on webpages of the course and yesterday I spent three hours in front of the computer trying to understand. Wonderful brain exercise...

We have now home in Bethesda, in Pooks Hill Tower, which is walking distance from NIH, exactly as I wished. The surroundings are peaceful and nice according to what we have seen during our walks in the area. The climate is totally different from the one in Oulu or Kuopio, my current hometowns in Finland. Geographically this is at the level of Southern Spain and accordingly, the climate is milder than in Finland. Last December and this January have been record braking as to the temperatures. Today sun was shining and the temperature was about 5-6 degrees C (low forties in Fahrenheit). Tomorrow it is expected to rise to sixties which means close to 20 °C – not bad! In addition to climate, another nice thing is that most people greet when walking on the local streets and at NIH. This has not changed since the last time here and this is something we could learn from in Finland.

Greetings from Bethesda II

First of March and daffodils are blooming and tulips growing with speed in the gardens. Temperature has been up and down: there have been a few cold mornings, but most of the days have been really warm and sunny. Yesterday it was raining and in the Midwest a series of tornados killed 13 people and leveled houses, worst in Harrisburg. This is not yet a tornado season and people are wondering about the winter without cold and snow and the very early spring with good and bad points.

During the worst rain yesterday we lined up to board an NIH shuttle bus. Bert Vogelstein, one of the most famous cancer scientists of our time was about to give a talk. The slowest bus on earth was late and packed full because of the weather and we were not the only ones missing the first ten minutes of the talk. The big lecture hall, the Natcher Auditorium in Building 45 was full, and we ended up in a smaller lecture hall set up for a video performance. It was still very much worth our while and in the spring issue of TOKSIKOLOGI you can read my notes of the lecture. As to cancer genetics it was an eye-opener at least for me.

Tomorrow it will be Steven Tannenbaum (who has done seminal work on the role of nitric oxide in cancer), and from our lab the Chief, Dr. Curt Harris, and Drs. Perwez Hussain and Stefan Ambs (go to PubMed for a lot of interesting publications by them) among some other people speaking in a seminar on inflammation and cancer. By now it is known that any chronic inflammation in tissue increases the risks of cancer in that tissue, probably due to the formation of reactive oxygen and nitrogen species by inflammatory cells in that tissue. More interesting research results to listen and more notes to write down...

NEXT week, Tuesday and Wednesday I will attend a two day event on Children's Health and Environment, and a week from that a course on translational genomics. I am like a child in a candy store and almost cry over seminars I just cannot attend, because there are also other interesting things to do. I am involved in a genetics project on lung cancer and learning an assay for miRNAs -exactly as I wished for when planning for this sabbatical.

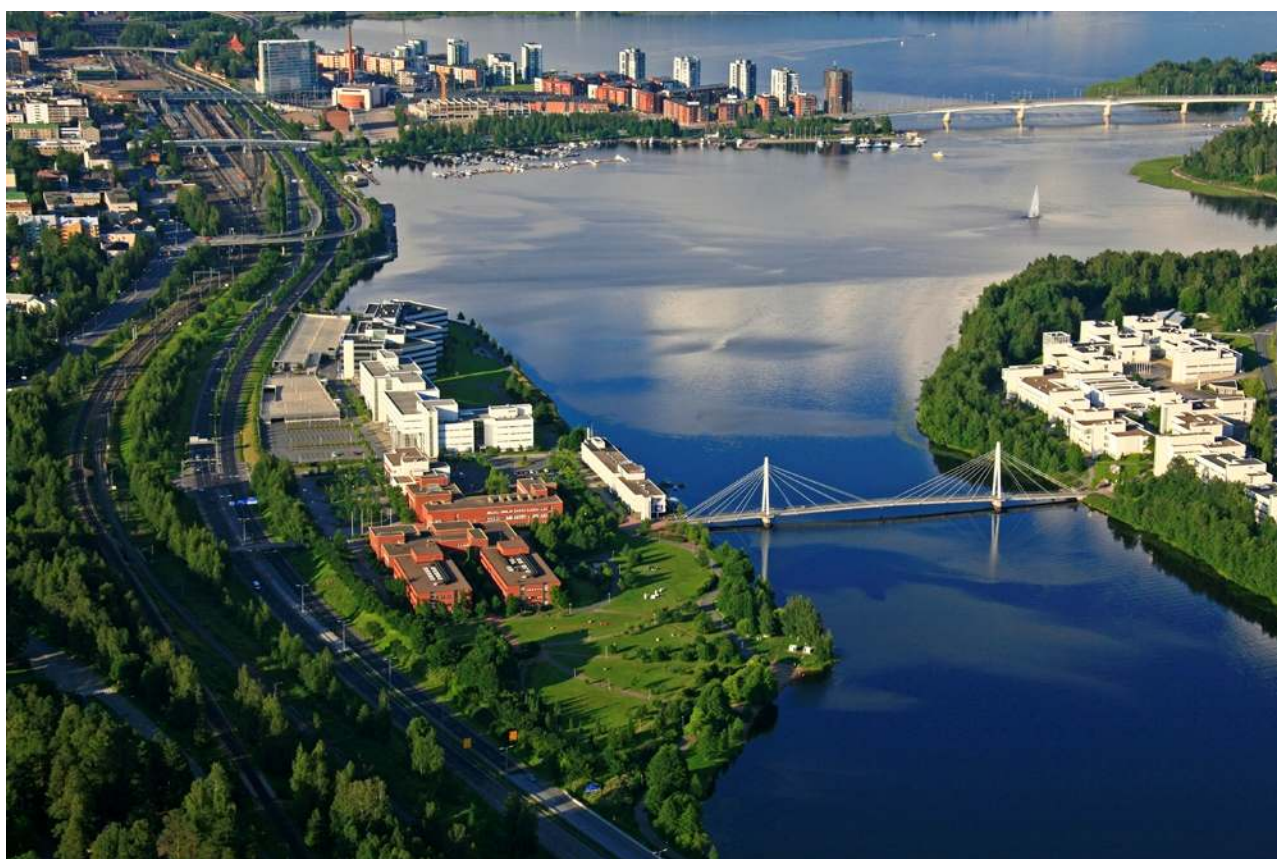
Most part of our laboratory, the Laboratory of Human Carcinogenesis, as also other laboratories in the whole Building 37, are after the latest rounds of renovations, open laboratories, with desks and work benches beside each other. This means that there is not very much peace to be alone, but also that everybody is talking to everybody, and it is extremely easy to ask questions when passing by. Many have music through earphones to cut down the noise when they do their calculations or try to concentrate on other things. I was never bothered by other noises, but absolutely would not be able to work with music around. That is something I automatically start listening. Thus, no earphones for me!

Until next month, Kirsi Vähäkangas

STY:n Vuosikokous ja 33-vuotissymposium

Finnish Society of Toxicology:
33rd annual symposium, 16.-17.4.2012

Environmental and ecotoxicology of pharmaceuticals and nanoparticles



University of Jyväskylä, Ylistönmäki

In collaboration with:



Day 1: Environmental safety and Ecotoxicology: Issues of pharmaceuticals and other chemicals in the environment – chair person: Kirsi Vähäkangas

place: YIKem1

12:00-13:00 Registration

13:00 Opening of the symposium Kirsi Vähäkangas, chair of Finnish Society of Toxicology

13:10 Keynote – Leif Kronberg, ÅA: Significance of pharmaceuticals in the aquatic environment: stability and bioavailability

13:50 Markku Pasanen, UEF: How to regulate and assess the environmental risk of pharmaceuticals?

14:10 Kaisa Unkila, Orion Pharma: Environmental risk assessment of pharmaceuticals: two case studies from the pharmaceutical industry

14:30 Break – coffee – tea – posters

15:00 Kimmo Suominen, Evira: Organic pollutants and pharmaceuticals in digestates from three biogas plants in Finland

15:20 Pia Anttila, FMI: Air pollution then, now and in the future

15:50 Jarkko Akkanen, UEF: Eco in ecotoxicology?

16:10 Poster viewing with snacks and wine

17:00 General assembly of the Finnish Society of Toxicology

19:00- (Unformal) Dinner at the restaurant Old Brick's Inn

Day 2. Environmental safety and ecotoxicology: Issues of nanoparticles and other chemicals in the environment, chair person: Jarkko Akkanen

place: YIKem4

09:00 Anne Kahru, National Institute of Chemical Physics and Biophysics, Tallinn, Mapping the Dawn of Nanoecotoxicological Research

09:30 Jussi Kukkonen, JYU: Fate and Effects of Nanomaterials in Aquatic Environments

10:00 Jukka Ahtiainen, Tukes: Regulatory testing and assessment of nanomaterials

10:20 Anja Hallikainen, Evira: Environmental pollutants in Baltic Sea fish

10:40 Break – coffee – tea

11:10 Keynote - Kai Savolainen, TTL: Safety of Engineered Nanomaterials and Nanotechnologies - what are the issues?

11:50 Oral presentations-Discussion

13:00 Best poster award and closing of the seminar

Sponsors

FinPharma doctoral program; Finnish Graduate School in Toxicology (ToxGS), Doctoral Programme in Environmental Health (SYTYKE), Doctoral Program in Integrated Catchment and Water Resources Management (VALUE)

Abstracts and Posters:

- Posters are welcome. Based on abstracts organizers will invite some presentations to be given orally.
- Abstract of the presentation (max. 300 words, names and organization information excluded) should be sent by an e-mail to: toksikologit@toksikologit.fi, the deadline for abstract submission is **15.3. 2012!** Poster size is preferably A0 (or about 90 x 120 cm).
- Best poster will be awarded by the FST.

Registration fees:

- 50 € for members of FST, 100 € non-members
- Student's of the ToxGs and SYTYKE can participate free of charge. VALUE and EnSTe-students should pay but the GS will cover expenses.
- Master's-students are welcome to attend symposium free of charge. **Also students need to register!** Please note that student's participation does not include coffee or refreshments during breaks and poster sessions.
- **Registration payments:** to the bank account of FST, IBAN **FI8780001201716678**. Payment should be transferred before registration, by the 2nd of April, 2012. Please, indicate the name of the participant in the receipt.

Registration:

- **all participants need to register by the 2.4.2012**, by sending e-mail to the address: toksikologit@toksikologit.fi
- **please, include the following information:**
 - o confirmation of your payment (receipt)
 - o member/non-member/student of Graduate School (and the name of the school)/ student (and the name of the study program and university)
 - o speaker / poster-presenter / other
 - o need for special diets
 - o for the table reservation, please indicate if you are willing to participate the [dinner on 16.4.2012](#) (at your own expense, but hopefully many of you will join this event!)

Practical issues:

- The official language of presentations and all written material is English
- Congress venue: University of Jyväskylä, Ylistönmäki (Survontie 9) auditoriums YIKem1 (16.4.) and YIKem4 (17.4.) at the Department of Chemistry (see buildings YK and YSK at the following link: <http://www.jyu.fi/tiedotus/wwwkartat/maps/>)
- Coffee, tea and/or refreshments are included in the participation fee
- Lunch is served in Sonaatti-ravintolas (Kvarkki or Ylistö, see: <http://www.sonaatti.fi/>) but is not included in the participation fee

- Dinner at the restaurant [Old Brick's Inn](#): more information about the choices will come soon. The group order made beforehand would accelerate serving and we can get -10% from the prices. Food is good, a large selection of drinks is available and the company will be excellent, so please come along!

Accommodation:

- Participants are kindly asked to make reservations by themselves. Organizers have made preliminary reservations for some hotels nearby, but please note that they can be used **at latest on 19.3.12.**
 - o [Sokos Hotel Alexandra](#)
reservation code: **SUOMEN TOKSIGOLOGIIYHDISTYS.**
Reservations: Sokos Hotel Jyväskylä tel. 020 1234 640 or e-mail sales.jyvaskyla@sokoshotels.fi or fax 014-413 3255.
Prices per night: 82€ single-room (economy); 103.50€ double-room (economy); 97.50€ single-room (standard); 121€ double-room (standard)
 - o [Cumulus Jyväskylä](#)
reservation code: **"Toksikologit 2012"**
Reservations: e-mail: jyvaskyla.cumulus@restel.fi or tel. 014-653211
Prices per night: 90 € single-room; 110€ double-room
 - o [Scandic Jyväskylä](#)
no reservation code, reservations: tel. +358 (0)14 330 30 00 or e-mail: jyvaskyla@scandichotels.com
Prices per night: 99,80 single-room; 119,80 double-room
- there are also many other hotels at the area (e.g. [hotel Omena](#), [hotel Alba](#), [hotel Milton](#))

How to reach Jyväskylä: there are good train and bus connections e.g. from Helsinki, Tampere, Oulu, Kuopio. Congress-venue is located within walking distance (about 2 km) from the travelling center (Matkakeskus, main railway and bus station) of Jyväskylä.

Flying connections: see [Jyväskylä airport](#)

If you have any questions, please contact Organizing committee: [Arja Rautio](#), [Jarkko Akkanen](#) or [Sanna Lensu](#), or send e-mail to secretary of FST: juha.laakso@tukes.fi

STY:n Vuosikokous

Hyvä toksikologi,

Suomen Toksikologiyhdistys ry:n sääntömääräinen vuosikokous pidetään maanantaina 16.4.2012 klo 17.00 alkaen Jyväskylän yliopistossa osoitteessa Ylistönmäki (Survontie 9), Jyväskylä

Esityslista:

- 1 Kokouksen avaus, laillisuus ja päätösvaltaisuus
2. Kokouksen puheenjohtajan, sihteerin, pöytäkirjatarkastajien ja ääntenlaskijoiden valinta
3. Työjärjestyksen hyväksyminen
4. Yhdistyksen vuosi ja tilikertomuksen hyväksyminen sekä tilinpäätöksen vahvistaminen
5. Vastuuvapauden myöntäminen tilivelvollisille
6. Toimintasuunnitelman vahvistaminen vuodelle 2013
7. Jäsenmaksun, ainaisjäsenmaksun, kannattajajäsenmaksun sekä opiskelijamaksun ja vuoden 2013 talousarvion vahvistaminen
8. Hallituksen jäsenten valinta erovuoroisten tilalle toimikaudeksi 2013-2014
9. Hallituksen puheenjohtajan ja sihteerin valinta toimivuodeksi 2013
10. Kahden tilintarkastajan ja varatilintarkastajan valinta toimivuodeksi 2012
11. Seuraavan kokouksen järjestäminen
12. Ilmoitusasiat
13. Muut esille tulevat asiat
14. Kokouksen päättäminen

Toimeksi saaneena

Juha Laakso

sihteeri

SUOMEN TOKSIKOLOGIYHDISTYS r.y.:n TOIMINTAVUOSI 2011**YLEISTÄ**

Kuluneen vuoden aikana yhdistyksen toiminta on ollut aktiivista.

Yhdistyksen virallinen Toksikologi- jäsenlehti ilmestyi kaksi kertaa vuonna 2011. Yhdistys on tiedottanut toiminnastaan tulevista koulutustilaisuuksista, konferensseista ja symposiumeista kotisivujen kautta (www.toksikologit.fi) sekä sähköpostitse.

Vuoden 2011 aikana yhdistyksen hallitus on kokoontunut viisi kertaa. Toimintavuoden aikana on jatkettu järjestelmällistä työtä vuoden 2016 EUROTOX-kokouksen saamiseksi Helsinkiin.

YHDISTYKSEN JÄSENISTÖ

Vuoden 2011 lopussa oli yhdistyksen jäsenmäärä 299, joista seitsemän on kutsuttuja kunniajäseniä. Heistä professori Olavi Pelkonen kutsuttiin kunniajäseneksi vuoden 2011 vuosikokouksessa. Yhdistyksellä on kolme kannattajajäsentä. Yhdistyksestä on eronnut kolme jäsentä, ja hallitus on hyväksynyt viisi uutta hakijaa yhdistyksen jäseniksi.

Osa yhdistyksen jäsenistä ei ole maksanut viime vuoden jäsenmaksua, ja osa heistä on jättänyt jäsenmaksunsa maksamatta jo usean vuoden ajan. Hallitus on aktiivisesti ottanut yhteyttä jäsenmaksunsa maksamatta jättäneisiin. Sellaiset jäsenet, jotka eivät ole useampaan vuoteen maksaneet jäsenmaksuaan, eivätkä ole reagoineet yhteydenottoon, hallitus on päättänyt erottaa yhdistyksestä. Erottamispäätökset tehdään vuoden 2012 aikana.

JÄRJESTETYT KOKOUKSET JA SYMPOSIUMITVuosikokous 2011

Yhdistyksen 33. sääntömääräinen vuosikokous pidettiin 14. huhtikuuta 2011 Helsingissä Tieteiden talolla. Vuosikokoukseen osallistui 11 yhdistyksen jäsentä.

Hallituksen kokoonpano kaudella 2011-2012 oli seuraava:

Kirsi Vähäkangas, puheenjohtaja
Tarja Kohila, varapuheenjohtaja
Juha Laakso, sihteeri
Kirsi Myöhänen, taloudenhoitaja
Jarkko Akkanen, jäsen
Sanna Lensu, jäsen
Arja Rautio, jäsen
Kaisa Unkila, jäsen

Vuoden 2012 alusta lähtien hallituksen kokoonpano vuosikokouksen 2011 päätösten mukaisesti on seuraava:

Kirsi Vähäkangas, puheenjohtaja
Tarja Kohila, varapuheenjohtaja
Juha Laakso, sihteeri
Kirsi Myöhänen, taloudenhoitaja
Jarkko Akkanen, jäsen
Arja Rautio, jäsen
Kai Savolainen, jäsen
Katri Talvitie, jäsen

Yhdistyksen puheenjohtaja Kirsi Vähäkangas muutti vuoden 2012 alussa USA:han ja hän hoitaa puheenjohtajuutta sieltä käsin.

Yhdistyksen tilintarkastajiksi vuosikokous valitsi Risto Juvosen, Pauli Ylitalon sekä varatilintarkastajaksi Hanna Tähden.

Yhteistyössä Suomen Farmakologiyhdistyksen kanssa järjestettiin Helsingissä 14.4.2011 vuosikokouksen yhteydessä symposium. Symposiumiin osallistumisesta ei peritty osallistumismaksua ja siihen osallistui molempien yhdistysten kautta yhteensä noin 40 kuulijaa.

Vuoden 2012 symposiumin toteuttamiseksi yhdistyksen hallitus valitsi järjestelytoimikunnan, johon kuuluvat Jarkko Akkanen, Sanna Lensu sekä Arja Rautio.

TOKSIKOLOGIREKISTERI

Toksikologirekisterilautakunta kokoontui vuoden aikana kerran. Vuoden 2011 lopussa oli rekisteröityjä toksikologeja 36 henkilöä.

Vuonna 2011 rekisterilautakunnassa olivat jäseninä seuraavat: (aakkosjärjestyksessä, varajäsenet suluissa):

dos. Tuula Heinonen, sihteeri (Prof. Hannu Raunio)
prof. Hannu Komulainen (Prof. Jyrki Liesivuori)
prof. Aimo Oikari (Prof. Mikko Nikinmaa)
prof. Arja Rautio (Prof. Kirsti Husgafvel-Pursiainen)
prof. Kai Savolainen, (Prof. Markku Pasanen)
prof. Kirsi Vähäkangas, puheenjohtaja (Prof. Hanna Tähti)

KANSAINVÄLINEN TOIMINTA

STY on IUTOXin (International Union of Toxicology) ja EUROTOXin (Federation of European Toxicologists and European Societies of Toxicology) jäsen. Yhdistys on päättänyt hakea EUROTOX-kokouksen järjestämistä Helsinkiin.

Yhdistyksen hallituksen puheenjohtaja Kirsi Vähäkangas sekä varapuheenjohtaja Tarja Kohila osallistuivat yhdistyksen TSV:ltä hakeman rahoituksen turvin EUROTOX-kokoukseen, joka järjestettiin Pariisissa 28.-31. elokuuta 2011.

EUROTOX-kokouksessa puheenjohtaja ja varapuheenjohtaja esittivät vuoden 2016 EUROTOX-kokouksen järjestämistä Helsingissä.

Yhdistys on asettanut professori Kai Savolaisen ehdokkaakseen EUROTOXin 'executive committee'n presidentiksi sekä Dr. David Bellin jäsen ehdokkaaksi EUROTOXin executive committeehen.

Yhdistykselle on myönnetty 1500 euroa osallistujan/osallistujien lähettämiseksi Tukholmassa kesäkuussa järjestettävään EUROTOX 2012 –kokoukseen.

Yhdistyksen jäsenistä Jyrki Liesvuori toimii EUROTOX Nomination Committeeen puheenjohtajana.

Jäsentiedotteet – JÄSENMAKSU 2011 ja osoitteenmuutos

Ilmoitathan meille mikäli sähköpostisi tai postiosoitteesi on muuttunut!

JÄSENTIEDOTE – JÄSENMAKSUN 2012 MAKSAMINEN

Tässä vuoden 2012 jäsenmaksuohjeet, toimi nopeasti.

Saaja: Suomen toksikologiyhdistys ry

Saajan tili: 800012-1716678

Viite: 1009

Summa: 30€, kannattajajäsen 200€

Eräpäivä: 31.5.2012

Viestiin: Jäsenmaksu vuosi 2012. Jos maksaja eri kuin jäsen, jonka maksu maksetaan, jäsenen nimi ja vuosi.

Saajan tilinumero Mottagarens kontonummer	800012-1716678	IBAN	F187 8000 1201 7166 78	BIC	DABAFIHH
Saaja Mottagare	Suomen Toksikologiyhdistys	Jäsenmaksu 2012			
TILISIIRTO GIRERING Maksajan nimi ja osoite Betalarens nam och adress Allekirjoitus Underskrift					
	Viitenro Ref.nr	1009			
Tilitä nro Från konto nr	Eräpäivä Förf.dag	31.05.2012	Euro	30,00	

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

Finnish Society of Toxicology

JÄSENANOMUS

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

Palautus: Juha Laakso, juha.laakso@tukes.fi

SUOMEN TOKSIKOLOGIYHDISTYS

Finnish Society of Toxicology

OSOITTEEN- JA NIMENMUUTOSILMOITUS

Vanha nimi:	Uusi nimi:
Vanha osoite:	Uusi osoite:
Vanha puhelinnumero:	Uusi puhelinnumero:
Vanha faxnumero:	Uusi faxnumero:
Vanha sähköpostiosoite:	Uusi sähköpostiosoite:

Palautus: Juha Laakso, juha.laakso@tukes.fi