

Kirsi Vähäkangas, Maija Pesonen ja Matti Viluksela

Ympäristön kemikaalit ja syöpäriski

Vaikka ravinnossa, vedessä ja ilmassa voi olla monia syöpävaarallisia aineita, tärkeimpiin syöpäriskiä lisääviin altisteisiin kuuluvat elintapakarsinogeenit tupakka ja etanoli. Paras keino syövän ehkäisyyn onkin tupakoimattomuus. Uusista tutkimuksista eläinkokeiden antamat viitteet estrogeenisten ”hormonihäiriköiden” eli hormonitoimintaa häiritsevien kemikaalien yhteydestä syöpätauteihin prenataalialtistuksen seurauksena ovat huolestuttavia. Tyypillisesti karsinogeenit vaikuttavat monella eri mekanismilla. Tärkeimpänä syöpävaarallisen aineen ominaisuutena pidetään kykyä aiheuttaa DNA-mutaatioita, jotka voivat johtaa solun elintärkeiden toimintojen häiriintymiseen. Aineen vaikutusmekanismin ja vaikutuksen voimakkuuden lisäksi syöpäriskissä on huomioitava altistuminen. Syöpää aiheuttavat aineet ovat hyvin heterogeeninen ryhmä, mikä lisää syöpäriskin arvioinnin vaativuutta. Lisäksi karsinogeneilla on yhteisvaikutuksia, joiden arvioimiseen ei toistaiseksi ole hyviä menetelmiä.

Ympäristökemikaalien merkitys syövän synnyssä alkoi selvitä vajaan 200 vuotta sitten. Ensimmäisinä osoitettiin tupakansavun sekä tiettyjen teollisuuskemikaalien, kuten asbestin ja joidenkin raskasmetallien, karsinogeenisuus. Nykyisin tiedetään monien

kemikaalien varmasti osallistuvan syövän syntyn (TAULUKKO 1) (1–6).

Riippumatta etiologiasta kaikille syöpäkasvaimille on yhteistä solun normaalien toimintojen, erityisesti jakaantumista säätelevien mekanismien häiriintyminen (TAULUKKO 2) (7,8).

TAULUKKO 1. Ympäristön aineita ja altisteita, jotka on yhdistetty ihmisten syöpäriskiin (1–6).

Aine tai altiste	Syöpätyyppi	Tärkeimmät mekanismit
Tupakka	Keuhkosyöpä sekä pään ja kaulan alueen syövät; monissa syövissä osatekijä	Karsinogeneja kymmeniä, monet genotoksisia, lisäksi tuumoripromootio, krooninen tulehdus
Nikotiini	Todennäköisesti monet syövät	Tuumoripromootio, proliferaation ja angiogeneenin lisääntyminen, apoptoosin estyminen
Etanoli	Maksasolusyöpä, rintasyöpä, ruokatorvisyöpä	Asetaldehydi genotoksinen; oksidatiivinen stressi, epigeneettiset muutokset
Bentspyreeni	Keuhkosyöpä, ihosyöpä, mahasyöpä	Genotoksinen
Aristolokiahappo	Munuaissyöpä	Genotoksinen
Aflatoksiini B1	Maksasolusyöpä	Genotoksinen
Asbesti	Mesotelioma, keuhkosyöpä	Genotoksinen, tulehduksellinen
Petrokemian teollisuus, bentseeni	Leukemia	Bentseeni genotoksinen
UV-säteily	Ihosyöpä	Genotoksinen
Metallit ilmaanasteissa	Estrogeenireseptorinegatiivinen rintasyöpä	Epigeneettiset mekanismit?
Torjunta-aineet (pestisidit)	Kilpirauhassyöpä	Epigeneettiset mekanismit? Tuumoripromootio?

TAULUKKO 2. Syöpään liittyvät molekyyli-tason vaikutukset ja havaittu nikotiinin vastaava ominaisuus (7,8).

Syöväälle ominaiset solutason muutokset	Nikotiinilla todettu vastaava vaikutus	Todennäköinen nikotiinin mekanismi
Proliferaation lisääntyminen	Nikotiini ja sen aineenvaihduntatuotteet aktivoivat kasvusignaaleja ihmisen viljellyissä syöpäsoluissa	Solukalvon nikotiinireseptorien aktivoituminen, seurauksena kasvutekijöiden ja muiden kasvusignaalien lisääntyminen
Ohjelmoituneen solukuoleman (apoptoosi) välttäminen	Nikotiini estää solunsalpaajien aiheuttamaa solukuolemaa, aineenvaihduntatuote kotiniini estää solukuolemaa	Mitokondrioiden nikotiinireseptoreiden solukuolemaa välittävien signaalien estyminen
Verisuonten uudismuodostus (angiogeneesi)	Nikotiini lisää angiogeneesiä kasvainmalleissa ja vähentää hapenpuutteen aiheuttamaa solukuolemaa verisuonissa	Nikotiinireseptorien lisääntyminen ja aktivoituminen sekä niiden välittämä endoteelikasvutekijän (VEGF) lisääntyminen erityisesti
Paikallinen leviäminen ja etäpesäkkeiden muodostuminen	Nikotiini lisää syöpäsolujen liikkuvuutta ja paikallista leviämistä sekä kollageenin hajoamista	Nikotiinireseptoreiden aktivaatio (varsinkin α9-alatyypin)
Immuunipuolustuksen väistäminen	Nikotiini vähentää immuunisolujen liikkuvuutta	–
Genomin epävakaus ja geenimutaatioiden syntyminen	Genotoksisuus	Nikotiini ja sen aineenvaihduntatuotteet genotoksisia ja aiheuttavat genomin epävakautta; nikotiinin aiheuttamat happiradiikaalit genotoksisia
Immortalisaatio eli jatkuva kasvupotentiaali	–	–
Soluaineenvaihdunnan muutos	Happiradiikaalien lisääntyminen	Oksidatiivinen stressi

Tärkeitä ovat myös syövän syntymistä edistävä kudoksen mikroympäristö ja immuunivasteen häiriöt, jotka sallivat syöpäsolujen lisääntymisen. Monet kemikaalit voivat edistää tällaisten olosuhteiden syntyä kudoksessa, esimerkkinä tupakoinnin aiheuttama krooninen tulehdus keuhkoputkissa. Solujen hengissä pysymistä, jakaantumista ja pahanlaatuisuutta edistävät tapahtumat lisäävät siis syövän todennäköisyyttä (9).

Nykyisin tunnetaan lukuisia geenimuunnoksia, jotka ovat yhteydessä syöpäalttiuteen. Syövän syntyminen ei ole juuri koskaan yhden tekijän aiheuttama, vaan siihen tarvitaan geneettisten tekijöiden, ympäristötekijöiden ja niin sanottujen isäntätekijöiden (esimerkiksi krooniset tulehdukselliset sairaudet) yhteispeiliä. Altistumisillä on suuri merkitys. Varsinkin sikiö näyttää olevan erityisen herkkä kemikaaleille vilkkaan proliferaation, apoptoosin ja solujen migraation takia. Empiirinen näyttö sikiön herkyydestä ja ylisukupolvisista syöpävaikutuksista raskaudenaikaisen altistumisen seurauksena lisääntyy (10,11).

Kemiallisen karsinogeenin mekanismit ja kemiallisten aineiden soluvaikutukset

Syövän synty on monivaiheinen tapahtuma ja kestää ihmisillä vuosia. Genotoksiset karsinogeenit, esimerkiksi bentsyypreeni, ovat initiaattoreita, jotka voivat aloittaa syöpäprosessin vaurioittamalla DNA:ta (Tietolaatikko 1) (1,12). Nämä muutokset voivat lisätä solujen jakaantumista (esimerkiksi RAS-onkogeenin mutaatiot) ja genomivaurioiden kertymistä soluun (esimerkiksi TP53-kasvunrajoitegeenin mutaatiot).

Tuumoripromootorit edistävät muuntuneiden solujen kehittymistä syövän esiasteeksi. Promootiovaihe on palautuva, jos altistuminen lakkaa. Ei-genotoksiset karsinogeenit, esimerkiksi fenobarbitaali ja dioksiinit, ovat tyypillisesti tuumoripromootoreita. Progressiovaiheessa kehittyä kliinisesti havaittava syöpätauti, kun soluihin kertyy lisää DNA-vaurioita ja niissä tapahtuu kasvaimen kasvua suosivia epigeeneettisiä muutoksia. Syöpäkasvaimen kehitty-

miselle on ominaista mutaatioiden kasaantuminen. Siksi monet genotoksiset aineet ovat niin sanottuja täydellisiä karsinogeeniä eli edistävät myös promoottiota ja progressiota.

Geenien luentaa proteiineiksi säätelevät monet tekijät, muun muassa epigeneettiset mekanismit, joiden muutoksia myös ympäristökarsinogeenit voivat aiheuttaa (1,13). Näistä parhaiten tunnettuja ovat geenien promoottorialueen metylaatio (mitä enemmän, sitä vähemmän geeniä luetaan mRNA:ksi), histoniproteiinien asetylaatio (kromosomin avautumisen edellytys luentaa eli transkriptiota varten) ja mikro-RNA-molekyylit, jotka säätelevät muun muassa mRNA:n pysyvyyttä ja valmistuvan proteiinin määrää. Syöpäkasvaimissa on kuvattu DNA-metylaation tai tiettyjen mikro-RNA-molekyylien ylimäärää, jolloin syövän estämisen kannalta tärkeän proteiinin, esimerkiksi p53:n, määrä jää liian pieneksi.

Yhtä tärkeää kuin solujen muuttuminen syöpäsoluiksi näyttää olevan sellaisten kudostaskujen muodostuminen, joissa syöpäsolut voivat lisääntyä. Kroonisen tulehduksen yhteys syöpään on tiedetty kauan. Tulehdus, jota myös monet kemikaalit voivat aiheuttaa esimerkiksi oksidatiivisen stressin seurauksena, voi olla yksi näiden kudostaskujen syntymekanismi. Mikroympäristön ja syöpäsolujen yhteisvaikutus on myös metastasoinnin edellytys. Syöpäkudos on heterogeeninen ja dynaaminen kokonaisuus, jonka evoluutiota ylläpitävät varsinkin syövän kantasolut, kestävimmit ja helpoimmin muovautuvat syöpäsolut.

Kansainvälinen syöväntutkimuslaitos IARC (International Agency for Research on Cancer) on 1970-luvulta lähtien luokitellut aineita ja altisteita syöpävaaran osalta. Luokittelu koskee vain aineiden ominaisuuksia ja näytön vahvuutta mutta ei toteutuvaa riskiä, jossa on huomioitava sekä altistuminen (ihmisen saama annos) että aineen vaaraominaisuudet. Luokkaan 1 (ihmisille karsinogeenisia) ovat päätyneet aineet, joista on vahvaa epidemiologista näyttöä sen lisäksi, että ne ovat olleet esimerkiksi eläimille karsinogeenisia. Tärkeäksi on muodostunut mekanistinen näyttö eli se, aiheuttaako altiste ihmisoluissa syöpäprosessille ominaisia vaikutuksia.

Kun tarkasteltiin 86:ta IARC-luokan 1 ainetta, joista oli saatavilla ryhmittelyn mahdollistavaa mekanistista tietoa, niistä valtaosalla oli useita syöpään liittyviä ominaisuuksia, joista yleisin oli genotoksisuus (85 ainetta) (14). Aineista 47 oli solun toimintaa (proliferaatio, solukuolema, ravitsemus) muuttavia, 40 aiheutti oksidatiivista stressiä, 35 tarvitsi metabolisen aktivaation (kyky sitoutua DNA:han), 33 aiheutti epigeneettisiä muutoksia ja 32 aiheutti kroonista tulehdusta. Lisäksi 29 ainetta aiheutti jatkuvan kasvupotentiaalain (immortalisaatio), 23 johti genomien epävakautteen ja häiritsi DNA-korjausta, 18 oli immunosuppressiivisia ja seitsemällä oli reseptorivälitteisiä karsinogeenisia vaikutuksia. Vaikka millään altisteella ei ollut kaikkia kymmentä tärkeintä ominaisuutta, 30:llä oli vähintään kuusi.

Koska ihmiset altistuvat yleensä pienille annoksille ja monille aineille yhtä aikaa, saattaa syöpävaikutus aiheutua yhteisvaikutuksista. Kymmenien ympäristön kemikaalien vaikutuksia on tarkasteltu käyttämällä niitä pieninä annoksina ja vertaamalla vaikutuksia karsinogeenisiin avainilmiöihin (15). Kumulatiivista

TIETOLAATIKKO 1. Bentspyreeni (benzo(a)pyrene, BP).

Bentspyreeni on ensimmäisiä yksittäisiä aineita, joka päätyi IARC:n luokkaan 1 ilman epidemiologista näyttöä. Tämän kaikessa savussa esiintyvän tunnetuimman polysyklisen aromaattisen hiilivedyn luokittelussa mekanistinen näyttö oli erittäin tärkeää (12).

Kuten monet muutkin karsinogeenit BP vaatii metabolisen aktivaation (1). Eläinkokeissa BP:n aineenvaihduntatuotteen BPDE:n (7,8-dioli-9,10-epoksidi) sitoutuminen DNA:han on edellytys syövän syntymiselle. Tähän aineenvaihduntareittiin liittyvät entsyymit (CYP1A1/2, epoksidihydrolaasi) ovat aktiivisia monissa ihmiskudoksissa, muun muassa keuhkoissa. BPDE-DNA-addukteja, jotka korjaamattomina johtavat mutaatioihin, on löydetty ympäristöaltistumisen jälkeen ihmiskudoksista, varsinkin tupakoivien kudoksista.

TP53-geenin koodaama p53-kasvunrajoiteproteiini on yksi tärkeimmistä solun suojaruokista genotoksista vaurioita vastaan. Se osallistuu muun muassa apoptoosin induktioon ja DNA-vaurioiden korjaamiseen useilla tavoilla. Kokeellisissa tutkimuksissa ja ihmisten syöpänäytteistä on löydetty samoja, p53-proteiinia inaktivoivia, BPDE-DNA-adduktien aiheuttamia *TP53*-geenin mutaatioita. PAH-yhdisteiden ja BP:n on havaittu myös aiheuttavan monenlaisia mikro-RNA-mutoksia (13).

ympäristöaltistumista on verrattu syövän esiintymistiheyteen (16). Muun muassa näiden tutkimusten mukaan pienten altistumisten yhteisvaikutus saattaa olla syöpää edistävä silloinkin, kun nämä aineet eivät yksinään edes ole karsinogeenisia. Tämä asettaa kysymyksen ympäristön syöpää aiheuttavista aineista uuteen valoon ja luo suuria haasteita ympäristökemikaalien riskinarviointiin.

Tärkeitä altisteita ja aineita

Tupakka on tunnetuin syöpää aiheuttava altiste (3). Sekä tupakointi että passiivinen tupakointi aiheuttavat syöpää monissa elimissä, tärkeimpinä pään ja kaulan alue sekä keuhkot. Syöpää voimakkaimmin vähentävä toimenpide sekä yksilö- että väestötasolla on tupakoinnin lopettaminen. Kehittyvä elimistö on tällekin altisteelle herkin. Yhä enemmän on viitteitä prenataali- ja postnataalivaiheen tupakansavualtistuksen yhteydestä lapsuuden leukemian, lymfooman ja pahanlaatuisen aivokasvainten riskiin (17–19). Varhainen tupakansavualtistus voi lisätä syöpäriskiä myös myöhemmällä iällä, esimerkiksi rintasyövän riskiä (20).

Vaikka tupakansavun sisältämistä tuhansista kemikaaleista esimerkiksi polysykliset hiilivedyt ja nitrosamiinit ovat genotoksisia ja selvästi karsinogeenisia, lisääntyy epäily varsinkin neo- ja postnataalivaiheen aikaisen nikotiini-altistumisen merkityksestä. Usealla mekanismilla vaikuttava nikotiini on ainakin tuumoripromoottori, mahdollisesti myös täydellinen karsinogeeni (**TAULUKKO 2**) (8,21,22).

Etanoli lisää monien syöpätautien riskiä ja muiden karsinogeenien vaikutusta eli toimii synergistisesti muun muassa tupakansavun kanssa esimerkiksi ruokatorvisyövän riskin osalta. Vaikka kaikkia mekanistisia yksityiskohtia ei tunneta, etanoli on genotoksinen ainakin kahdella mekanismilla: se lisää reaktiivisten happiradikaalien määrää kudoksissa ja sen pääaineenvaihduntatuote asetaldehydi on genotoksinen. Uusimmat tutkimukset viittaavat myös epigeneettisten mekanismien, varsinkin DNA-metylaatiomuutosten tärkeyteen (23).

Hormonitoimintaa häiritsevät kemikaalit eli ”hormonihäiriköt” ovat hyvin erilaisia, esi-

merkiksi teollisuuskemikaaleja (alkyyliifenolit, PCB-yhdisteet eli polyklooratut bifenyylit ja PAH-yhdisteet eli polysykliset aromaattiset hiilivedyt), torjunta-aineita (DDT eli diklooridifenyyli- trikloorietaani ja sen pääaineenvaihduntatuote DDE eli diklooridifenyyli- dikloorietyleeni, vinklotsoliini, atratsiini, heksaklooribentseeni), muovin aineosia (ftalaatit, bisfenolit) sekä useissa kulutustuotteissa käytettyjä vettä hylkiviä perfluorattuja alkyyliryhmiä ja raskasmetalleja (24). Monet ovat estrogeenisia, ja niille altistumista sikiö- tai lapsuusaikana pidetään yhtenä hormoniperäisten syöpien kuten rinta- ja kivessyövän yleistymisen riskitekijänä (24,25).

Hormonihäiriköt eivät ole akuutisti kovin myrkyllisiä mutta voivat kertyä elimistöön ja vaikuttaa jo hyvin pieninä pitoisuuksina. Niiden on osoitettu muun muassa sitoutuvan estrogeeni- tai androgeenireseptoreihin ja estävän tai lisäävän luonnollisten hormonien toimintaa. Ne voivat myös muuttaa hormoni- reseptorien ilmentymistä kohdekudoksissa ja vaikuttaa hormonien biosynteesiin, aineenvaihduntaan ja kuljetukseen verenkierrossa sekä aiheuttaa epigeneettisiä muutoksia (24).

Nykyään useat tunnetut hormonaaliset haitta-aineet (DDT, PCB, heksaklooribentseeni) ovat kiellettyjä Euroopassa, mutta niitä esiintyy edelleen pieniä määriä ympäristössä. Epidemiologinen näyttö niiden yhteydestä syöpätauteihin on ollut vaihtelevaa. Sikiö- ja lapsuus- aikaisen altistumisen sekä niiden yhteisvaikutusten mahdolliset seuraukset endokriinisen järjestelmän toimintaan pitäisi selvittää erikseen. Koe-eläintutkimuksissa prenataalinen altistuminen pienillekin pitoisuuksille on pysyvästi muuttanut herkkien kohdekudosten vastetta myöhempään hormonaltistukseen, millä voi olla merkitystä syövän kehittymiselle (24,25).

Ilma, vesi ja ravinto. Mielenkiintoisia viimeaikaisia epidemiologisia tuloksia ovat ilma- saasteille altistumisen yhteydet syöpään. Ilma- saasteiden sisältämät metallit, kuten kadmium, elohopea ja lyijy ovat yhteydessä hormoni- reseptorin negatiivisen ja postmenopausaalisen rintasyövän lisääntymiseen (5,26).

Klooratusta pintavedestä on suomalaisissa tutkimuksissa löydetty mutageenisuutta aiheut-

tavia tekijöitä (27). Poikkeustilanteissa voi esiintyä muitakin riskejä. Esimerkiksi Kärkölässä löytyi 1970-luvulla juomavedestä puun sinistymisen estoon käytettyä kloorifenolia, jota oli joutunut pohjaveteen sahalta. Tämän havaittiin myöhemmissä tutkimuksissa lisänneen paikallisen väestön syöpäriskiä (28). Nykyään Suomessa käytetyin juomavesi eli hanavesi on hyvänlaatuista eikä sisällä terveydelle haitallisia yhdisteitä (29).

Ravinnossa voi esiintyä syöpää aiheuttavia aineita, kuten PAH-yhdisteitä, heterosyklisiä amiineja, asetaldehydiä ja homemyrkyjä kuten aflatoksiini B1:tä (**TIETOLAATIKKO 2**) (30). Ravinnon säilytys ja valmistustapa vaikuttavat voimakkaasti näiden karsinogeenien esiintymiseen. Runsaasti ja usein PAH-yhdisteitä sisältävien hiillostettujen ja savustettujen ruokien syöminen voi vaikuttaa geneettisesti herkkien ihmisten ruuansulatuskanavan syöpien riskin lisääntymiseen.

Syöpäriskistä puhuttaessa ravinnossa on kuitenkin kaksi tekijää ylitse muiden: ruuan kalorimäärä ja ruokavalion koostumus. Ylipainon on osoitettu lisäävän monien syöpien, kuten rintasyövän ja suoliston syöpien riskiä. Vitamiinien ja kuitujen saanti nimenomaan ruuasta, ei purkista, on lukuisten epidemiologisten tutkimusten mukaan tärkeä syövältä suojaava tekijä (myös suomalaisen SETTI-tutkimuksen perusteella) (31).

Karsinogeenisuuden tutkiminen ja sen vaikeudet

Koska kemialliset karsinogeenit ovat hyvin heterogeeninen ryhmä aineita, on niiden riskin arviointiprosessin kehittäminen ollut vaativaa. Epidemiologiset tutkimukset antavat ihmisen kannalta olennaisinta tietoa syöpäriskistä, mutta ne soveltuvat vain yleisimpien ympäristön kemikaalien tutkimiseen, ja tietoa saadaan vasta altistumisen ja sairastumisen tapahduttua. Siksi ympäristön kemikaalien syöpäriskin arvioinnin ensisijainen haaste on kehittää entistä luotettavampia ja nopeampia kokeellisia menetelmiä.

Annos on yksi tärkeimmistä syöpää aiheuttaviin ja muihin toksisiin vasteisiin vaikuttavista tekijöistä. Aineella voi olla monia karsinogee-

neille tyypillisiä ominaisuuksia ja se saattaa aiheuttaa kasvaimia eläinkokeissa, mutta jos altistuminen on vähäistä, syöpäriski ei toteudu. Siksi pitää tutkia erikseen aineen vaaraominaisuudet ja altistuminen. Annos-vastesuhde tulee hyvin esiin esimerkiksi tupakoinnin aiheuttamassa keuhkosyöpäriskissä: mitä aikaisemmin aloittaa, mitä enemmän ja kauemmin polttaa sekä mitä myöhemmin tupakoinnin lopettaa, sitä suuremmaksi kasvaa keuhkosyövän todennäköisyys. Toisaalta aineiden karsinogeeninen voimakkuus vaihtelee: hyvinkin pieni annos jotakin ainetta, esimerkiksi aflatoksiini B1:tä virushepatiittia sairastaville, voi riittää (**TIETOLAATIKKO 2**) (32,33).

Vaaraa ja riskiä ei eroteta toisistaan yhteiskunnallisessa keskustelussa eikä joskus valittavasti tieteellisessäkin kirjallisuudessa. Tämä aiheuttaa jatkuvasti sekaannusta. Vaaralla tarkoitetaan aineen vaaraominaisuuksia eli sen kykyä aiheuttaa erilaisia haittavaikutuksia. Tähän liittyy myös potenssi (vaikutuksen voimakkuus) eli se, kuinka pienellä annoksella haitallinen vaikutus ilmenee. Riskissä on vaaraominaisuuksien lisäksi huomioitava altistuminen. Olennaista on, altistutaanko niin suurelle annokselle, että siitä seuraa haittavaikutuksia.

TIETOLAATIKKO 2. Aflatoksiini B1 (AFB1).

AFB1 on maksatoksinen ja maksasolusyöpää aiheuttava, *Aspergillus*-homeiden erittämä homemyrky (mykotoksiini), jota esiintyy lämpimissä ja kosteissa oloissa säilytetyissä elintarvikkeissa, varsinkin viljassa ja pähkinöissä (32). Sen aineenvaihduntatuote AFB1-8,9-epoksidi voi sitoutua DNA:han ja aiheuttaa mutaatioita. *TP53*-kasvunrajoitegeenissä AFB1:n aiheuttama tyypimutaatio häiritsee solusyklin säätelyä, DNA-korjausta ja apoptoosin induktiota. Tällöin vahingoittuneiden solujen jakaantuminen ja elossa pysyminen lisääntyvät.

Vaikka AFB1 yksinäänkin lisää maksasolusyöpää, kroonista virushepatiittia sairastavien osalta riski on suurin, sillä heillä on suurempi määrä DNA-sitoutumistuotteita kuin infektoitumattomilla (33). AFB1-DNA-sitoutuminen lisää myös riskiä viruksen integroitumiselle DNA:han ja solun muuttumiselle pahanlaatuisiksi. B-hepatiittiviruksen proteiini HBV x estää AFB1-DNA-adduktien korjaamista. Lisäksi B-hepatiitissa hepatosyyttien nekroosi ja sitä seuraava proliferaatio todennäköisesti edistävät myös mutatoituneiden solujen jakaantumista.

Ydinasiat

- ▶ Syövän syntymiseen vaikuttavat ympäristötekijöiden lisäksi geneettiset tekijät ja sairaudet kuten krooniset tulehdukset.
- ▶ Tärkeimmät syöpäriskiä lisäävät altisteet ovat tupakka ja alkoholi, jotka myös lisäävät toistensa ja todennäköisesti muidenkin karsinogeenien vaikutusta.
- ▶ Lisätutkimuksia vaativia altisteita ovat ”hormonihäiriköt” ja ilmansaasteet.
- ▶ Tärkeimpiä altisteiden aiheuttamia muutoksia ovat genotoksinen vaikutus, kudoksen muuttuminen syöpäsolujen kasvua suosivaksi ja epigeneettiset muutokset.
- ▶ Ympäristötekijöiden aiheuttaman syöpäriskin arvioinnissa pitää huomioida myös altistumisen laatu ja määrä.

Uusimpia esimerkkejä on kiihkeä keskustelu glyfosaatin, maailman eniten käytetyn rikkakasvien torjunta-aineen, mahdollisesta syöpää aiheuttavasta vaikutuksesta. IARC päätyi arvioinnissaan luokittelemaan glyfosaatin todennäköisesti syöpävaaralliseksi (luokka 2a; 34). EU-arvio päätyi siihen, ettei syöpäriskiä ole, koska altistuminen on vähäistä, selvästi alle eläinkokeissa määriteltyjen riskitasojen.

Koska kemiallinen karsinogeneesi on monivaiheinen ja mekanismeiltaan moninainen tapahtuma, edellyttää sen testaaminen useiden erityyppisten menetelmien käyttöä. Niihin kuuluu lyhytaikaisia *in vitro*- ja *in vivo*-menetelmiä, pitkäaikaisia jyrjsikökeita ja laskennallisia *in silico*-menetelmiä. *In silico*-menetelmiä käytetään lähinnä seulonnassa. Niiden avulla pyritään ennustamaan testattavan aineen karsinogeenista potentiaalia kemiallisen rakenteen ja muiden ominaisuuksien perusteella hyödynämällä olemassa olevia tietokantoja. Koska genotoksisuus on keskeinen karsinogeenien vaikutusmekanismi, ovat lyhytaikaiset *in vitro*- ja *in vivo*-genotoksisuustestit (esimerkiksi Amesin bakteerimutaatiotesti ja kromosomi-aberraatiotesti) tärkeitä.

Positiivinen tulos *in vitro*-genotoksisuustestissä ei vielä tarkoita, että testiaine olisi genotoksinen myös *in vivo*, koska toksikokinetiikka, DNA:n korjaustoiminnot ja elimistön muu kokonaisuus jäävät huomiotta. Siksi testiohjeistot edellyttävät yleensä genotoksisuustestiä lyhyen aikaa altistetuista koe-eläimistä. Uusi, äskettäin validoitu Pig-a-geenimutaatiotesti voidaan sisällyttää muihin toksisuustutkimuksiin ilman tarvetta lisätä eläinten määrää (35).

Työläät ja kalliit, satoja eläimiä vaativat karsinogeenisuuskokeet rotilla tai hiirillä ovat pitkään olleet testauksen keskeisin osa. Kasvaimille herkillä transgeenisillä eläinmalleilla tulos saadaan pienemmällä eläinmäärällä ja huomattavasti lyhyemmässä ajassa. Nämä mallit eivät kuitenkaan ole toistaiseksi syrjäyttäneet tavanomaista karsinogeenisuuskoea, vaan niitä käytetään lähinnä seulontakokeina.

Lopuksi

Tärkeimmät elinympäristön karsinogeenit liittyvät elintapoihin. Tupakointi, passiivinen tupakointi, alkoholi ja ravitsemuksen epäsuapaino sekä sen aiheuttama ylipaino ovat merkittäviä riskitekijöitä. Nikotiini on ainakin tuumoripromoottori. Sen sikiökauden aikana aiheuttamien epigeneettisten muutosten vaikutus syöpäherkkyyteen vaatii ehdottomasti lisätutkimuksia. Myös muiden karsinogeenien sikiövaikutukset pitäisi selvittää. Osa elinympäristön karsinogeenista tunnetaan hyvin, myös vaikutusmekanismeiltaan. Osan on epidemiologisissa tutkimuksissa havaittu lisäävän merkittävästi syövän esiintymistä, ja niiden tarkempi tutkiminen on paikallaan.

Elintapamuutokset ovat kaikkein tehokkain keino vähentää syöpäriskiä, koska oman vaikutuksensa lisäksi monet elintapakarsinogeenit vaikuttavat synergistisesti muiden ympäristökarsinogeenien kanssa. Varsinkin tupakoinnin lopettamisen hyöty on paljon suurempi kuin voisi päätellä sen omasta syöpäriskiä lisäävästä vaikutuksesta. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Luch A. Nature and nurture – lessons from chemical carcinogenesis. *Nature Rev Cancer* 2005;5:113–25.
2. Barnes JL, Zubair M, John K. Carcinogens and DNA damage. *Biochem Soc Trans* 2018;46:1213–24.
3. Sankpal UT, Pius H, Khan M, ym. Environmental factors in causing human cancers: emphasis on tumorigenesis. *Tumor Biol* 2012;33:1265–74.
4. Mizumoto A, Ohashi S, Hirohashi K, ym. Molecular mechanisms of acetaldehyde-mediated carcinogenesis in squamous epithelium. *Int J Mol Sci* 2017;18:1–12.
5. Kresovich JK, Erdal S, Chen HY, ym. Metallic air pollutants and breast cancer heterogeneity. *Environ Res* 2019;177:108639.
6. Han MA, Kim JH, Song HS. Persistent organic pollutants, pesticides, and the risk of thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2019;28:344–9.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–74.
8. Grando SA. Connections of nicotine to cancer. *Nature Rev Cancer* 2014;14:419–29.
9. Barcellos-Hoff MH, Lyden D, Wang TC. The evolution of the cancer niche during multistage carcinogenesis. *Nature Rev Cancer* 2013;13:511–8.
10. Vähäkangas K. Chemical exposure as etiology in developmental origin of adult onset human cancer. *Front Pharmacol* 2011;2:1–5.
11. Escher J, Robotti S. Pregnancy drugs, fetal germline epigenome, and risks for next-generation pathology: a call to action. *Environ Mol Mutagen* 2019;60:445–54.
12. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 92. painos. Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2010.
13. Ravegnini G, Sammarini G, Hrelia P, ym. Key genetic and epigenetic mechanisms in chemical carcinogenesis. *Toxicol Sci* 2015;148:2–13.
14. Krewski D, Birda M, Al-Zoughool M, ym. Key characteristics of 86 agents known to cause cancer in humans. *J Toxicol Env Health Part B* 2019;22:244–63.
15. Goodson WH, Lowe L, Carpenter DO, ym. Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: the challenge ahead. *Carcinogenesis* 2015;36 Suppl 1:S254–96.
16. Jagai JS, Messer LC, Rappazzo KM, ym. County-level cumulative environmental quality associated with cancer incidence. *Cancer* 2017;123:2901–8.
17. Whitehead TP, Metayer C, Wiemels JL, ym. Childhood leukemia and primary prevention. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016; 46: 317–352.
18. Rumrich IK, Viluksela M, Vähäkangas K, ym. Maternal smoking and the risk of cancer in early life – a meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:1–23.
19. Peterson LA, Hecht SS. Tobacco, e-cigarettes, and child health. *Curr Opin Pediatr* 2017;29:225–30.
20. White AJ, D’Alonso AA, Nichols HB, ym. Breast cancer and exposure to tobacco smoke during potential windows of susceptibility. *Cancer Causes Control* 2017; 28:667–75.
21. Schaal C, Chellappan SP. Nicotine-mediated cell proliferation and tumor progression in smoking-related cancers. *Mol Cancer Res* 2014;12:14–23.
22. Sanner T, Grimsrud TK. Nicotine: carcinogenicity and effects on response to cancer treatment – a review. *Front Oncol* 2015;5:1–10.
23. Varela-Rey M, Woodhoo A, Martinez-Chantar ML, ym. Alcohol, DNA methylation and cancer. *Alcohol Res* 2013;35:25–35.
24. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, ym. EDC-2: the endocrine society’s second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev* 2015;36:E1–150.
25. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 2001;16:972–8.
26. White AJ, O’Brien KM, Niehoff NM, ym. Metallic air pollutants and breast cancer risk in a nationwide cohort study. *Epidemiology* 2019;30:20–8.
27. Koivusalo M, Pukkala E, Vartiainen T, ym. Drinking water chlorination and cancer – a historical cohort study in Finland. *Cancer Causes Control* 1997;8:192–200.
28. Lampi P, Tuomisto J, Hakulinen T, ym. Follow-up study of cancer incidence after chlorophenol exposure in a community in southern Finland. *Scand J Work Environ Health* 2008;34:230–3.
29. Talousvesiyhteenveto 2018. Yhteenveto suurten vesilaitosten talousveden laadusta vuonna 2018. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2019.
30. Lutz WK. Carcinogens in the diet vs. overnutrition. Individual dietary habits, malnutrition, and genetic susceptibility modify carcinogenic potency and cancer risk. *Mutat Res* 1999;443:251–8.
31. Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029–35.
32. Rushing BR, Selim MI. Aflatoxin B1: a review on metabolism, toxicity, occurrence in food, occupational exposure, and detoxification methods. *Food Chem Toxicol* 2019;124:81–100.
33. Kew MC. Aflatoxins as a cause of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22:305–10.
34. Tarazona JV, Court-Marques D, Tiramani M, ym. Glyphosate toxicity and carcinogenicity: a review of the scientific basis of the European Union assessment and its differences with IARC. *Arch Toxicol* 2017;91:2723–43.
35. Gollapudi BB, Lynch AM, Heflich RH, ym. The in vivo Pig-a assay: a report of the International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT) Workgroup. *Mutat Res* 2015;783:23–35.

KIRSI VÄHÄKANGAS, LKT, toksikologian emeritaprofessori

Farmasian laitos, toksikologia, terveystieteiden tiedekunta, Itä-Suomen yliopisto

MAIJA PESONEN, FT, dosentti

Farmasian laitos, toksikologia, terveystieteiden tiedekunta, Itä-Suomen yliopisto

MATTI VILUKSELA, FT, DABT

Tutkimusprofessori, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL) Emeritusprofessori, Itä-Suomen yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

SIDONNAISUUDET

Kirsi Vähäkangas: Tutkimusapuraha (Gilead Sciences), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer), hankkeet (Savuton Suomi 2030 -verkosto, DAT (doctors against tobacco))

Maija Pesonen: Ei sidonnaisuuksia

Matti Viluksela: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Medfiles, Aromtech, Galena Pharma, NextPharma, Vetcare, Vitabalans, Yliopiston Apteekki), muut sidonnaisuudet (BBS Oyj)