

Kai Savolainen ja Harri Alenius

Teolliset nanomateriaalit – haaste vaaran ja riskinarvioinnille

Nanohiukkasten yksi yhdensuuntainen halkaisija on 1–100 nm. Nanohiukkasia käytetään yhä enemmän kuluttajatuotteissa, kuten kodin elektroniikassa ja vaatteissa, sekä teollisuuden raaka-aineissa ja esimerkiksi tv-kalvoissa, koska niillä on tärkeitä teknisiä etuja. Teolliset nanohiukkaset ovat heterogeeninen ryhmä aineita, joista osa lienee haitattomia ja osa terveydelle haitallisia. Ne on räätälöity tiettyyn käyttötarkoitukseen. Haaste on tunnistaa haitalliset haitattomista. Terveyshaittoja ovat muun muassa keuhkotulehdus, immuunijärjestelmän häiriöt, perimämyrkyllisyys ja mahdollinen syöpävaarallisuus. Teollisten nanomateriaalien runsaslukuisuuden vuoksi useimpien niistä terveyshaitat on tutkittu puutteellisesti. Nykymenetelmiä käytettäessä materiaalien luotettavan turvallisuustutkimuksen tarpeet ylittävät tarjolla olevat resurssit. Nykyään pyritäänkin kehittämään uusia, bioinformatiikkaan ja systeemibiologiaan perustuvia menetelmiä, jotka mahdollistaisivat entistä huokeamman ja silti luotettavan tavan arvioida teollisten nanomateriaalien turvallisuutta.

Teollisesti tuotettujen nanomateriaalien historia on vielä lyhyt. Esimerkiksi palomaiset fullereenit keksittiin vuonna 1984, ja toinen mullistava keksintö, grafeeni, yhden hiiliatomin paksuinen verkko, vuonna 2004. Näitä ennen on käytetty 1970-luvulta alkaen esimerkiksi metalli- ja metallioksidinano hiukkasia, mutta varsinaisesta teollisesta tuotannosta ei vielä tuolloin ollut kyse. Esimerkiksi Kalevala-koruissa on käytetty atomikerrosmenetelmää (atomic layer deposition, ALD), jolla hopeakorut päällystettiin nanokokoisella alumiinioksidilla. Näin on estetty hopean hapettuminen ja myyntiä haittaava tummuminen (1). Neljäkymmenen viime vuoden aikana on syntetisoitu satoja tuhansia erilaisia teollisia nanomateriaaleja (1). Niiden sovelluksista on tullut osa arkipäivää (2,3).

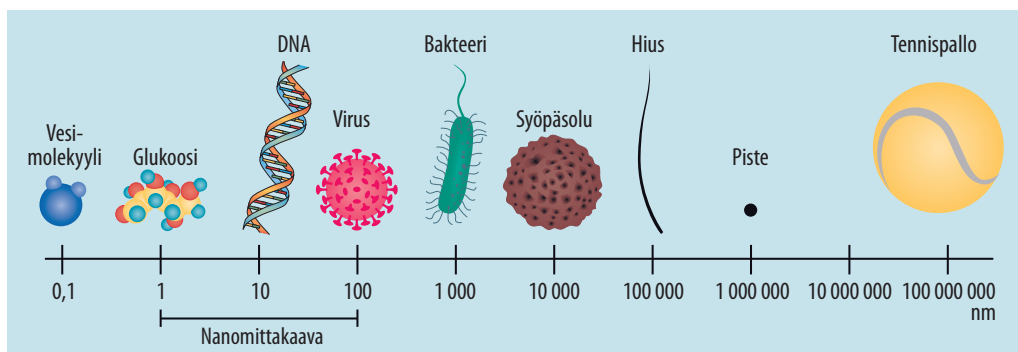
Laajasti käytettyjä nanomateriaaleja on noin sata, ja kun harvinaisemmat lasketaan mukaan, muutama sata. Näitä materiaaleja käytetään tuhansissa kuluttajatuotteissa. Teollisten nanomateriaalien merkitys useissa uusissa innovaatioissa on ollut valtava, koska aineen käyttö

nanomittakaavassa tarjoaa etuja, joita suuremmilla, kemiallisesti identtisillä ainehiukkasilla ei ole (1). Useimpien teollisten nanomateriaalien mahdollisista haitoista tiedetään kuitenkin edelleen hyvin vähän (3,4).

Teollisten nanomateriaalien poikkeukselliset ominaisuudet johtuvat osittain nanokokoisten hiukkasten valtavasta pinta-alasta painoyksikköä kohti ja osittain materiaalien muuttumisesta nanokokoisina. Nanokoossa usean aineen sähkönjohtavuus, sulamispiste, liukoisuus tai esimerkiksi väri muuttuvat (5). Teollisten nanohiukkasten käytön yleistyessä niiden haittoista ja turvallisuudesta on alettu kantaa huolta vuosituhannen alusta alkaen (6).

Mikä on teollinen nanohiukkanen?

Teollinen nanohiukkanen on tarkoitukseensa räätälöity. Euroopan komission määritelmän mukaan nanohiukkasen ainakin yhden yhdensuuntaisen halkaisijan on oltava 1–100 nanometriä (5). Jos yksi halkaisija on nanomittakaavassa, kyse on hiutaleista, kuten grafeenista. Jos



KUVA 1. Nanomittakaava 1–100 nm (vaakaviiva) (2,5,6,7). Nanokokoisten hiukkasten koon suhde molekyyliin, soluorganelleihin ja muihin ympäristön pienempiin ja suurempiin kappaleisiin.

kaksi poikkileikkausta on nanokoossa, kyse on nanoputkista tai -vaijereista (7,8). Esimerkki tällaisesta ovat vuonna 1991 keksityt hiilinanoputket (9). Jos kaikki kolme halkaisijaa ovat nanokokoja, kyseessä ovat pallerot, kuten fullereenit.

Useimmat metalli- ja metallioksidinanohiukkasetkin ovat pallomaisia. Teollisia nanohiukkasia valmistetaan yleensä aerosoliseoksista, mutta myös liuoksissa tai jauhamalla (2,7). Teollisilla nanohiukkasilla tarkoitetaan liukene mattomia tai erittäin huonosti liukenevia hiukkasia (5). **KUVA 1** havainnollistaa nanomittakaavaa (kuvan poikittaisviiva osoittaa nanomittakaavaa) ja nanohiukkasten koon suhdetta molekyyliin, soluihin ja muihin ympäristön esineisiin.

TAULUKKO. Teollisten nanohiukkasten ryhmiä.

Metallinanohiukkaset elektroniikassa ja hygieniatuotteissa
Metallioksidinanohiukkaset kosmetiikassa ja antimikrobisissa pinnoissa
Noki kosmetiikassa, auton renkaiden täyteaineina ja muovien väriaineina
Hiilinanoputket ja muut putkimaiset nanohiukkaset elektroniikassa, rakennusteollisuudessa, vaatteissa ja jalkineissa
Nanoselluloosa eristeissä ja muovia korvaamassa
Fullereenit elektroniikassa ja kosmetiikassa
Grafeeni ja muut verkkomaiset nanohiutaleet elektroniikassa
Kvanttipisteet lääketieteellisessä kuvantamisessa ja kodin elektroniikassa
Dendriimerit lääkkeiden kuljetinmolekyyleinä lääketieteessä

Teolliset nanohiukkaset jaetaan ominaisuuksiensa perusteella useaan eri ryhmään (**TAULUKKO**). Teolliset nanomateriaalit ovat laaja joukko kemiallisesti hyvin erilaisia yhdisteitä, joiden vaikutukset poikkeavat toisistaan. Siksi kannattaa välttää puhumista nanomateriaaleista yleensä ja sen sijaan yksilöidä, mistä nimenomaisesta materiaalista on kyse (7).

Altistuminen teollisille nanomateriaaleille: vaara ja riski

Altistuminen on keskeistä teollisten nanomateriaalien vaarojen ja riskien arvioinnissa. Vaaralla tarkoitetaan aineen, kuten teollisen nanomateriaalin, vaaraominaisuuksia, kykyä aiheuttaa esimerkiksi tulehdusta tai syöpää. Tieto hankitaan kokeellisissa tutkimuksissa. Riskien arviointi edellyttää vaaraominaisuustiedon lisäksi tietoa ihmisen altistumisen suuruudesta. Kun teollisen nanomateriaalien tietyn haittavaikutuksen annosvaste tunnetaan, voidaan väestötasolla arvioida haitallisen vaikutuksen ilmenemisen todennäköisyys, kun altistus tunnetaan. Jos altistumista ei tapahdu, riskiä ei ole.

Teollisten nanomateriaalien käytön laajetessa niille altistuminen on lisääntynyt. Tiedot altistuneiden lukumääristä tai altistumisen suuruudesta ovat kuitenkin edelleen epätarkkoja (10). Altistuvia työntekijöitä on arvioitu olevan muutama miljoona.

Altistuvien kuluttajien edes karkeata määrää on mahdotonta arvioida. Sadat miljoonat kuluttajat joutuvat kuluttajatuotteiden välityksellä tekemisiin teollisten nanomateriaalien kanssa,

mutta altistuvien määrä on pienempi. Altistuvia ovat esimerkiksi henkilöt, jotka käyttävät kosmetiikkaa tai auringonsuojavoiteita.

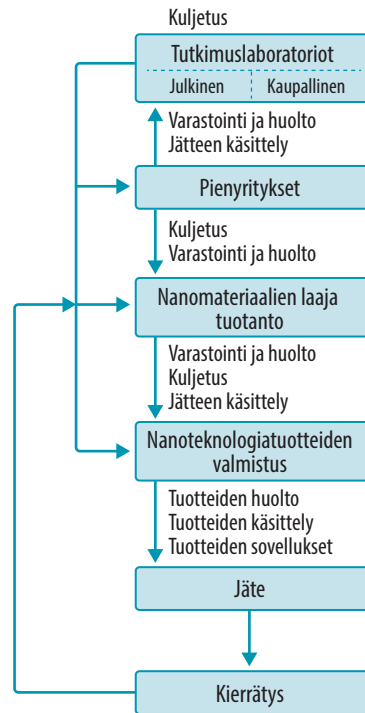
Viime aikoina on kiinnitetty huomiota myös altistumiseen ympäristön nanohiukkasille. Kohteita ovat vesieliöt, kuten kalat, simpukat, vesikirput tai plankton (11). Emme käsittele tässä katsauksessamme teollisten nanohiukkasten ympäristövaikutuksia tai lääketieteessä käytettäviä nanomateriaaleja, koska niiden käyttötavat ja turvallisuuden arviointi ja sääntely perustuvat eri lainsäädäntöön ja eri viranomaisien toimintaan. Paljon esillä olleet mikromuovit eivät ole teollisia nanomateriaaleja eivätkä kuulu tämän tarkastelun piiriin.

Työympäristössä teolliset nanohiukkaset ovat yleensä aerosoleina. Hiukkaset voivat olla myös nestesuspensiossa, kun niitä tuotetaan tai lisätään matriisiin. Tärkein merkittävästi nanomateriaaleille altistuva ryhmä ovat työntekijät, jotka altistuvat niille aerosolien päästessä keuhkoihin. Esimerkiksi maali- tai rakennusteollisuudessa tai kosmetiikkateollisuudessa materiaalien pölyäminen on yleistä. **KUVA 2** esittelee työpaikkoja, joissa nanomateriaalialtistusta voi tapahtua.

Hiukkaset, joiden suuruus on muutamista muutamiin kymmeniin nanometreihin, voivat päästä keuhkorakkuloihin ja niiden seinämien läpi verenkiertoon, mikä mahdollistaa muidenkin elimien altistumisen (10,12,13). Verenkierron nanohiukkasten käyttäytyminen muuttuu, koska ne päälystävät valkuaisaineilla, lipideillä ja sokereilla, jotka muodostavat hiukkasen ympärille kuoren, niin sanotun biokoronan (14). **KUVA 3** havainnollistaa nanohiukkasten pääsyä keuhkorakkuloihin sekä niistä verenkiertoon ja muualle elimistöön.

Liuoksessa syntyvät teolliset nanomateriaalit voivat aiheuttaa altistumista roiskeina iholle, mutta niiden tiedetään läpäisevän tervettä ja ehjää ihoa huonosti, jos lainkaan (15).

Kuluttaja-altistuminen lisääntyy kosmetiikan ja aurinkovoiteiden käytön lisäksi myös elintarvikkeiden välityksellä, esimerkiksi nanoformuloituina vitamiineina ja elintarvikkeiden lisäaineina. Käsitukset kuluttaja-altistumisesta ovat toistaiseksi erittäin puutteellisia. Myös ruoansulatuskanavan merkitys altistumisreitinä tunnetaan toistaiseksi huonosti, mutta



KUVA 2. Työpaikkoja, joissa altistuminen teollisille nanohiukkasille on mahdollista. Riskit tulee tunnistaa ja niiden suuruus arvioida, jotta mahdolliset ehkäisy- ja torjuntatoimenpiteet osataan kohdentaa oikein (3,4,7,13).

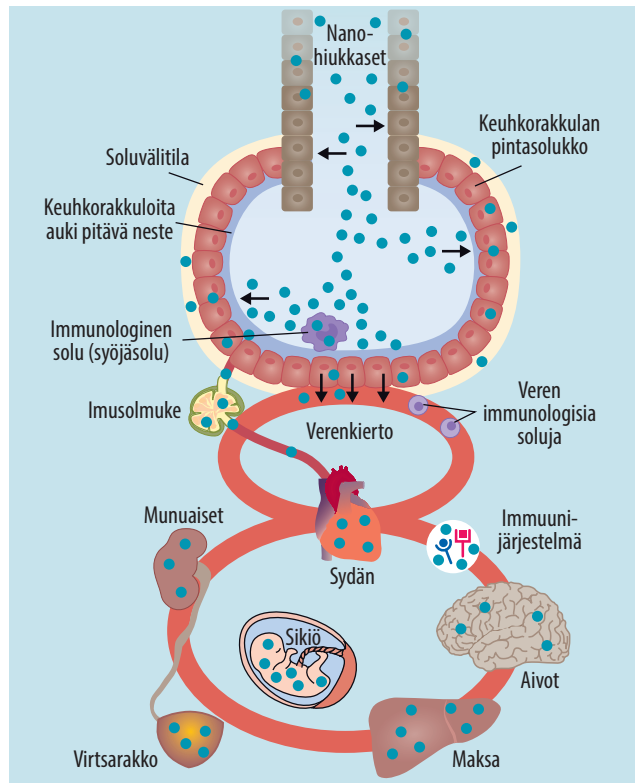
nanohiukkasten vaikutuksista suoliston mikrobiomiin on käynnissä tutkimushankkeita (1).

Kuluttajatuotteissa teolliset nanomateriaalit ovat yleensä kiinni matriisissa, jossa ne osana seosta antavat tuotteelle edullisia ominaisuuksia. Esimerkkejä ovat vaatekangas, sukat, urheilutossut, sukset ja suksisauvat, suksivoiteet ja kodin elektroniikka. Työntekijät altistuvat kuluttajatuotteiden teollisille nanomateriaaleille vasta niiden muututtua jätteeksi (2).

Nanomateriaalien terveyshaitat

Koska pelkkä pieni koko ei aiheuta terveyshaittoja, Euroopan komissio ei pidä nanomateriaaleja erilaisina aineina verrattuna liukoisiin kemikaaleihin tai suurempiin hiukkasiin (5). Tästä huolimatta nanohiukkasten kyky aiheuttaa erilaisia terveyshaittoja verrattuna suurempiin hiukkasiin johtuu kuitenkin juuri niiden pienestä koosta, minkä ansiosta teolliset nanohiukkaset pääsevät jokseenkin kaik-

KUVA 3. Teollisten nanohiukkasten pääsy keuhkorakkuloihin, verenkiertoon ja eri elimiin. Päästäkseen verenkiertoon nanohiukkasten on päästävä keuhkorakkuloihin ja niitä ympäröivien solukerrostensa läpi keuhkojen hiussuoniin. Keuhkorakkuloissa on ensilinjan immunipuolustukseen kuuluvia makrofageja. Nanohiukkasten aiheuttaman tulehduksen seurauksena keuhkoihin voi kulkeutua myös muita tulehdussoluja kuten neutrofiilejä, lymfosyyttejä ja eosinofiilejä. Teollisten nanohiukkasten pääsy elimistöön lisääntyy hiukkasten koon pienentyessä. Teollisia nanohiukkasia vapautuu verenkiertoon myös imuteiden kautta. Verenkierrossa hiukkaset joutuvat tekemisiin veren solujen kanssa ja niiden pintaan muodostuu veren biomolekyyleistä muodostuva biokorona (12,14,15).



kialle elimistössä verenkierron välityksellä. Nanohiukkaset voivat siis aiheuttaa vaikutuksia elimissä, joihin suuremmat hiukkaset eivät pääse (12). Kokeellisissa tutkimuksissa käytetyt teollisten nanonhiukkasten pitoisuudet ylittävät yleensä monin kerroin esimerkiksi työpaikoilla havaitut pitoisuudet, mikä on otettava riskien arvioinnissa huomioon.

Vain pienestä osasta teollisista nanohiukkasista on asianmukaisia toksikologisia tai turvallisuustutkimuksia. Ainoastakaan teollisesta nanomateriaalista ei ole kattavia, REACH-lainsäädännön edellyttämiä tutkimuksia (12). Tieto eri hiukkasille altistuvien määrästä tai altistumisen suuruudesta on puutteellista (10,16).

Parhaiten tutkittuja hiukkasia ovat osa metalli- ja metallioksidinanohiukkasista, jotkin hiilinanoputket, noki ja erilaiset pigmentit, ennen muuta titaanioksidia ja sinkkioksidia. Muuten tiedot ovat usein satunnaisia ja vailla systematiikkaa. Nanomateriaalien turvallisuudesta vallitseekin paljon epävarmuutta päättäjien ja viranomaisien, teollisuuden, työntekijöiden ja kuluttajien kesken (2,7,15). Seuraavassa ar-

vioimme nanohiukkasten kokeellisesti havaittuja keskeisiä terveyshaittoja (15).

Teollisten nanohiukkasten erityisominaisuuksia ovat niiden koko, muoto, pinta-ala, pinnan ja kuoren kemia ja rakenne, pinnan varaus sekä hiukkasten taipumus takertua toisiinsa (17,18). Hiukkasten suuri pinta-ala suhteessa painoon lisää niiden reaktiivisuutta. Esimerkiksi halkaisijaltaan kymmenen nanometrin hopeananohiukkaset ovat paljon myrkyllisempiä kuin suuremmat hopeahiukkaset (19).

Hiirimallissa nanotitaanioksidihhiukkaset aiheuttavat altistuneiden eläinten keuhkoissa paljon voimakkaamman tulehduksen kuin kemiallisesti samanlaiset suuremmat hiukkaset (20). Emäksiset hiukkaset ovat haitallisempia kuin happamat tai neutraalit hiukkaset, koska ne reagoivat halukkaammin solukalvojen ja DNA:n kanssa. Elimistöön joutuvia nanohiukkasia peittävä biokorona vaikuttaa niiden kineetiikkaan sekä vaikutuksiin soluissa ja elimissä (14,15,21,22).

Immunotoksisuus ja herkistävyys. Moni teollinen nanohiukkanen vaikuttaa joko luon-

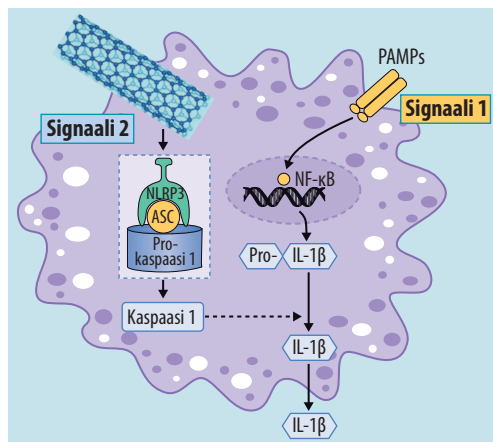
taiseen tai hankittuun immuunijärjestelmään tai molempiin. Solu- ja koe-eläintutkimuksissa altistuminen eräille nanohiukkasille aiheuttaa tulehdusreaktion keuhkoissa. Siihen liittyvät muun muassa tulehdusreaktioissa tärkeän solun osan, inflammasomin, aktivaatio sekä tulehdussellisten sytokiinien voimakas vapautuminen (18,23).

Teolliset nanomateriaalit aiheuttavat tulehdusta esimerkiksi saatuaan osaksi biokoronaansa bakteerien solukalvon tulehdusta aiheuttavaa endotoksiinia (22). Myös elimistön omien biomolekyylien muodostama biokorona nanohiukkasen pinnalla voi aiheuttaa tulehdusreaktion (14). **KUVA 4** havainnollistaa teollisten nanohiukkasten inflammasomin aktivaatioon perustuvaa vaikutusmekanismia.

Keuhkojen kautta altistetuilla koe-eläimillä on havaittu myös astman kaltaisia reaktioita ja tyypin 2 (Th2) tulehdusta (24). Moniseinäiset hiilinanoputket aiheuttavat hiirille astman tyypilliset oireet ilman edeltävää herkistämistä (25). Altistuminen myös metallinanohiukkasille tai moniseinäisille hiilinanoputkille hengitysteitse voi aiheuttaa hiirille astmaa ja Th2-välitteisen tulehduksen (24). Erityisesti hiilinanoputket näyttävät aiheuttavan allergialle tyypillisiä reaktioita herkille henkilöille (15).

Perimämyrkyllisyys. Teollisten nanohiukkasten kunnollisten genotoksisuustestien puute on vaikeuttanut nanohiukkasten perimävaikutusten tutkimusta (8,26). Käytännössä hiilipohjaiset nanohiukkaset ovat olleet erityisen haitallisia solu- ja koe-eläinmalleissa (15). Nanoselluloosakin on ollut kokeellisissa tutkimuksissa solumyrkyllinen ja lievästi genotoksinen (27). Yhdysvaltalaiset tutkijat ovat osoittaneet muutoksia myös teollisille hiilinanoputkille altistuneiden työntekijöiden verisolujen geenien ilmentymisessä (28). Lisäksi lukuisat muut teolliset nanomateriaalit, kuten titaani-dioksidi ja kulta, ovat aiheuttaneet genotoksisuutta (8,15,20).

Syöpävaarallisuus. Moniseinäiset hiilinanoputket ovat aiheuttaneet asbestialtistumisen kaltaisia muutoksia hiirten vatsaontelossa (29). Altistuminen samalle hiilinanoputkelle (moniseinäinen Mitsui-7-hiilinanoputki) myös vatsaontelon kautta on aiheuttanut annos-vastesuh-



KUVA 4. Inflammasomin aktivaatiolla on tärkeä merkitys teollisten nanomateriaalien aiheuttamissa tulehduksissa. Kuvassa on keuhkojen makrofagi, jota aktivoi reseptorivälitteisesti ulkoinen vaarasignaali, patogeenitoistokuviot (PAMP = pathogen-associated molecular pattern) (signaali 1), esimerkiksi bakteerin endotoksiini. Seurauksena on solun transkriptiotekijä NFκB:n sitoutuminen DNA:han ja lisääntynyt interleukiiniin 1β (IL-1β) sytokiinin esiasteen tuotanto. Saman aikainen solun altistuminen nanohiukkasille (signaali 2), kuten hiilinanoputkille, aktivoi inflammasomin. Kaspasientsyymi muuttaa IL-1β:n esiasteen aktiiviseksi IL-1β:ksi, joka kiihdyttää kudoksen tulehdusreaktiota (15,18). Myös kvartsi ja asbestikuidut aktivoivat inflammasomia ja aiheuttavat tulehdusreaktion.

NLRP3 = Nucleotide-binding domain and Leucine rich repeat Receptor containing a Pyrin domain 3

ASC = Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD

teen mukaisesti mesotelioomaa japanilaistutkimuksissa (30,31). Havainnot on vahvistettu muissa tutkimuksissa (32,33).

Kansainvälinen syöpätutkimuskeskus (IARC) on luokitellut Mitsui-7-hiilinanoputken ihmiselle todennäköisesti syöpävaaraa aiheuttavaksi (34). Muistakaan teollisista nanomateriaaleista ei ole riittävästi tietoja, jotta niiden syöpävaarallisuutta voitaisiin arvioida. Poikkeuksen tekee titaani-dioksidi, jonka IARC on luokitellut ihmiselle mahdollisesti syöpävaaralliseksi (35).

Kokeellisesti havaittujen vaikutusten merkitys ihmisten terveyshaittojen arvioinnissa

Valtaosa teollisten nanohiukkasten mahdollisista terveyshaitoista on havaittu solu- tai koe-

Ydinasiat

- ▶ Teolliset nanohiukkaset mahdollistavat uusia innovaatioita, kuten aiempaa tehokkaampia tietokoneita, energian talteenottoa ja uudenlaisia kuluttajatuotteita.
- ▶ Nanomateriaalien käytön yleistyessä nopeasti työntekijöiden ja kuluttajien altistus sekä ympäristön kuormitus lisääntyvät.
- ▶ Vaikka suuri osa teollisista nanohiukkasista lienee harmittomia, joukossa on erittäin haitallisia materiaaleja, jotka voivat aiheuttaa vakavia terveyshaittoja.
- ▶ Tutkimusmenetelmien avulla pyritään tehostamaan toistaiseksi jäljessä laahevaa teollisten nanomateriaalien turvallisuuden arviointia.

eläintutkimuksissa (36). Ihmistutkimuksia on niukasti, koska yksittäisillä työpaikoilla hiukkasille altistuvien määrä on pieni ja tutkimukset ovat suuritöisiä ja kalliita. Hiukkasten aiheuttamat mahdolliset terveyshaitat vaativat myös yleensä pitkän altistumisajan. Pitkiä altistusajkoja ei taas vielä ole teollisten nanomateriaalien lyhyen käytön takia.

Tutkimuksen suuritöisyys koskee myös työntekijöiden ja erityisesti kuluttajien altistumista. Esimerkiksi yhdellä työpaikalla tehtyjen mittausten tuloksia ei voida yleistää muille työpaikoille, koska materiaalit ja työprosessit vaihtelevat suuresti (37,38).

Vaikutukset ja altistuminen ihmisissä. Tietoa ulkoilman pienhiukkasten (halkaisija yli 2,5 µm) vaikutuksista on saatu kaupunki-ilman pienhiukkasten laajoista epidemiologista tutkimuksista (39). Ilman pienhiukkaset, esimerkiksi liikenteestä lähtöisin olevat, lisäävät sydän- ja verisuonitautien, keuhkotulehdusten, syövän ja ennenaikaisten kuolemien riskiä (15). Pienhiukkasten terveysvaikutuksiin on siis aihetta suhtautua vakavasti. Näistä tutkimuksista ei voi päätellä nanohiukkasten terveysvaikutuksia, koska niissä on tutkittu pienhiukkasten, ei ultrapienien hiukkasten vaikutuksia.

Epidemiologisista pienhiukkastutkimuksista on kuitenkin saatu hyödyllistä tietoa, jonka perusteella ultrapienien (nanokokoisten) hiukkasten vaikutuksista voidaan saada viitteitä. Ilman epäpuhtaudet ovat ei-toivottuja, usein palamisen sivutuotteita. Teollisia nanohiukkasia tehdään räätälöityihin tarkoituksiin teollisuuslaitoksissa, joten niiden turvallisuusvaatimukset ovat paljon tiukemmat kuin ympäristön ei-toivottujen ultrapienien hiukkasten vastaavat.

Lukuisissa suppeissa epidemiologisissa tutkimuksissa, joissa työntekijät ovat altistuneet muun muassa nanohopealle, nanotitaanidioksidille, hiilinanoputkille tai teollisten nanomateriaalien seoksille, altistuminen ilmenee tulehduksellisten välittäjäaineiden pitoisuuksina veressä. Myös sydänvaurioon liittyvien merkkiaineiden pitoisuudet ovat olleet suurentuneita. Altistuneilla työntekijöillä on esiintynyt myös ihottumaa ja merkkejä keuhkojen huonontuneesta kaasujenvaihdosta (3,15).

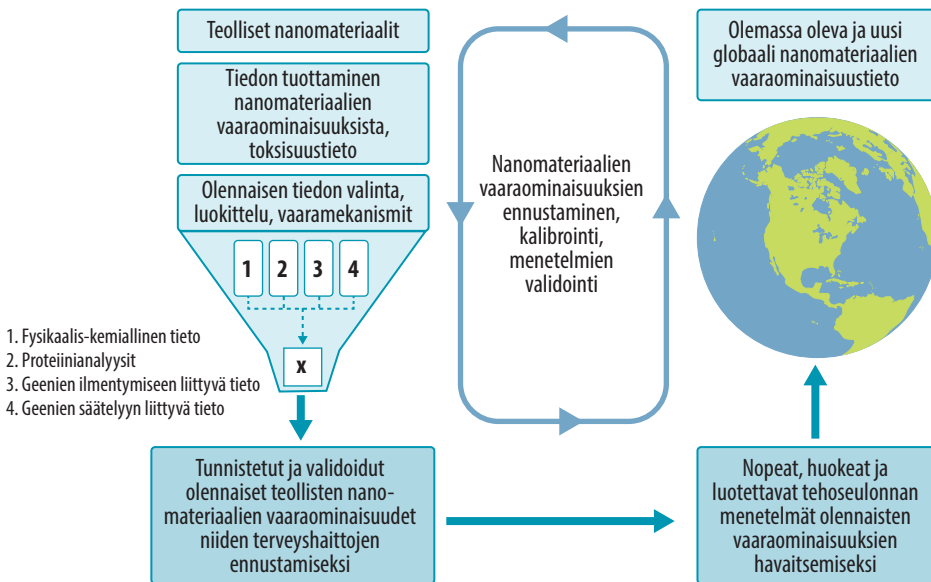
Vaikka epidemiologiset tutkimukset ovat olleet suppeita ja todetut vaikutukset melko vähäisiä, ne ovat olleet sopusoinnussa kokeellisten tutkimustulosten kanssa. Vastaavia havaintoja ei ole tehty kuluttajatutkimuksissa, mutta niissä altistumiset ovat olleet niin vähäisiä, että vaikutusten havaitseminen on vaikeaa (3).

Lopuksi

Vaikka teollisten nanomateriaalien tuotanto ja käyttö on lisääntynyt vuosittuuhannen taitteen jälkeen, monien niistä käyttöönottoa on hidastanut niiden turvallisuuteen liittyvä epävarmuus. Turvallisuudesta on tullut kuitenkin välttämättömyys teollisten nanomateriaalien uusille sovelluksille.

Teollisia nanomateriaaleja hyödyntävien uusien turvallisten tuotteiden hyödyntäminen edellyttää uusia luotettavia, nopeita ja aikaisempaa huokeampia tutkimusmenetelmiä korvaamaan kalliita ja työläitä nykymenetelmiä. **KUVA 5** havainnollistaa uutta nanomateriaalien vaaraominaisuuksien ennustamiseen pyrkivää paradigmaa, jota kehitetään useissa suurissa tutkimushankkeissa eri puolilla maailmaa.

Viime vuosina on kehitetty teollisten nanohiukkasten vaaran ja riskinarviointia var-



KUVA 5. Teollisten nanomateriaalien esitetty systeemibiologinen vaarojen arviointi. Uusista teollisista nanomateriaaleista tunnistetaan olellaiset vaaraominaisuudet, jotka suhteutetaan fysikaalis-kemiallisiin ominaisuuksiin. Bioinformatiikan avulla tunnistetaan hallittava määrä vaaratekijöitä, joiden avulla voidaan ennustaa uusien teollisten nanomateriaalien terveyshaitat ja nopeuttaa uusien nanomateriaalien

käyttöönottoa. Tämä voi mahdollistaa uusien materiaalien nopeamman luokittelun ja säätelyn. Uusissa tutkimushankkeissa tällaista teollisten nanomateriaalien turvallisuusluokittelua (algoritmeja hyödyntäviä bioinformaattisia menetelmiä) on testattu ja validoitu (21,23). Ne edellyttävät vielä kehitystyötä ennen kuin niillä voidaan korvata nykyään käytössä olevat suuritoiset ja kalliit eläinoketutkimukset (7).

ten biomolekyylien tehoseulontaan perustuvia ja systeemibiologiaa hyödyntäviä menetelmiä. Tavoite on tunnistaa uusien materiaalien haitallisuuden kannalta tärkeät fysikaalis-kemialliset ominaisuudet ja biologiset vaikutukset. Niiden avulla pyritään erottamaan haitalliset materiaalit haitattomista tai niukasti haitallisista. Tämä tieto yhdistetään relevanttiin altistumistietoon ja pitkäaikaisen altistuksen kokeellisiin malleihin hiukkasten myös pitkäaikaisten vaikutusten turvallisuuden arvioimiseksi.

Kehitteillä on menetelmiä, jotka mahdollistavat teollisten nanomateriaalien lyhyt- ja pitkäaikaisten terveyshaittojen arvioinnin (21,23,25,40). Uusia menetelmiä validoidaan valtavilla mittausaineistoilla, jotka sisältävät tietoa teollisten nanomateriaalien ominaisuuksista ja vaikutuksista genomi-, valkuaisaine- ja solutasolla suuressa joukossa solu- ja koeeläinmalleja (23). Uuden paradigman kehittäminen on kesken, mutta sen avulla pyritään korvaamaan nykyiset kalliit, suuritoiset ja usein epäluotettavat menetelmät. Se edellyttää myös

uusia kansainvälisiä hallinnollisia käytäntöjä ja lainsäädännön muutoksia. Edessä oleva haaste on suuri, mutta siitä suoriutuminen voi mahdollistaa luotettavan teollisten nanomateriaalien turvallisuusarvioinnin tulevaisuudessa. ■

* * *

Kiitämme EU:n seitsemannen puiteohjelman NANOSOLUTIONS-hanketta (sopimus 309329 NANOSOLUTIONS), joka tuki tämän käsikirjoituksen valmistelua.

KAI SAVOLAINEN, LKT, Ph.D., tutkimusprofessori (emeritus)
Helsinki

HARRI ALENIUS, FT, molekyyli toksikologian professori, tutkimusjohtaja
Karoliininen instituutti, Tukholma, Ruotsi
Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta

SIDONNAISUUDET

Kai Savolainen: Luottamustoimet (EUROTOX 2019 kokous, järjestelytoimikunnan puheenjohtaja, kokouksen presidentti)
Harri Alenius: Ei sidonnanaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Jaana Suvisaari

KIRJALLISUUTTA

1. Kessler R. Engineered nanoparticles in consumer products: understanding a new ingredient. *Environ Health Perspect* 2011;119:120–5.
2. Savolainen K, Backman U, Brouwer D, ym. Nanosafety in Europe 2015 – 2025: towards safe and sustainable nanomaterials and nanotechnology innovations. Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health 2013.
3. Schulte PA, Leso V, Niang M, ym. Current state of knowledge on the health effects of engineered nanomaterials in workers: a systematic review of human studies and epidemiological investigations. *Scand J Work Environ Health* 2019;45:217–38.
4. Savolainen K, Vainio H. Synteettisten nanohiukkasten ja nanoteknologian riskit. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2011;127:1097–104.
5. Commission recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial. *Bryssel: Official journal of the European Union* 2011.
6. Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties. The Royal Society & The Royal Academy of Engineering. *Latimer trend* 2004:1–116.
7. Savolainen K. Nanotekniikan lupaukset. Helsinki: Työterveyslaitos 2016.
8. Vales G, Suhonen S, Siivola KM, ym. Size, surface functionalization, and genotoxicity of gold nanoparticles in vitro. *Nanomaterials (Basel)* 2020;10:271.
9. Iijima S. Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature* 1991;354:56–8.
10. Canu IG, Bateson TF, Bouvard V, ym. Human exposure to carbon-based fibrous nanomaterials: a review. *Int J Hyg Environ Health* 2016;219:166–75.
11. Peng G, He Y, Wang X, Cheng Y, ym. Redox activity and nano-bio interactions determine the skin injury potential of Co3O4-based metal oxide nanoparticles toward zebrafish. *ACS Nano* 2020;14:4166–77.
12. Kreyling WG, Hirn S, Schleh C. Nanoparticles in the lung. *Nat Biotechnol* 2010;28:1275–6.
13. Savolainen K, Alenius H, Norppa H, ym. Risk assessment of engineered nanomaterials and nanotechnologies—a review. *Toxicology* 2010;269:92–104.
14. Monopoli MP, Aberg C, Salvati A, ym. Biomolecular coronas provide the biological identity of nanosized materials. *Nat Nanotechnol* 2012;7:779–86.
15. Pietroiusti A, Stockmann-Juvala H, Lucaroni F, ym. Nanomaterial exposure, toxicity, and impact on human health. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, julkaistu verkossa 23.2.2018. DOI:10.1002/wnan.1513.
16. Ingre-Khans E, Ågerstrand M, Rudén C, ym. Improving structure and transparency in reliability evaluations of data under REACH: suggestions for a systematic method. *Hum Ecol Risk Assess* 2020;26:212–41.
17. Khanna P, Ong C, Bay BH, ym. Nanotoxicity: an interplay of oxidative stress, inflammation and cell death. *Nanomaterials (Basel)* 2015;5:1163–80.
18. Palomäki J, Välimäki E, Sund J, ym. Long, needle-like carbon nanotubes and asbestos activate the NLRP3 inflammasome through a similar mechanism. *ACS Nano* 2011;5:6861–70.
19. Kim TH, Kim M, Park HS, ym. Size-dependent cellular toxicity of silver nanoparticles. *J Biomed Mater Res A* 2012;100:1033–43.
20. Rossi EM, Pylkkänen L, Koivisto AJ, ym. Airway exposure to silica-coated TiO2 nanoparticles induces pulmonary neutrophilia in mice. *Toxicol Sci* 2010;113:422–33.
21. Gallud A, Delaval M, Kinaret P, ym. Multi-parametric profiling of a large panel of engineered nanomaterials points to surface chemistry as a key determinant of nanomaterial effects. *Advanced Science*, julkaistu verkossa 27.11.2020. DOI:10.1002/advs.202002221.
22. Li Y, Boraschi D. Endotoxin contamination: a key element in the interpretation of nanosafety studies. *Nanomedicine* 2016;11:269–87.
23. Fadeel B, Farcial L, Hardy B, ym. Advanced tools for the safety assessment of nanomaterials. *Nat Nanotechnol* 2018;13:537–43.
24. Girtsman TA, Beamer CA, Wu N, ym. IL-1R signalling is critical for regulation of multi-walled carbon nanotubes-induced acute lung inflammation in C57Bl/6 mice. *Nanotoxicology* 2014;8:17–27.
25. Kinaret P, Ilves M, Fortino V, ym. Inhalation and oropharyngeal aspiration exposure to rod-like carbon nanotubes induce similar airway inflammation and biological responses in mouse lungs. *ACS Nano* 2017;11:291–303.
26. Landsiedel R, Kapp MD, Schulz M, ym. Genotoxicity investigations on nanomaterials: methods, preparation and characterization of test material, potential artifacts and limitations—many questions, some answers. *Mutat Res* 2009;681:241–58.
27. Catalan J, Ilves M, Järventaus H, ym. Genotoxic and immunotoxic effects of cellulose nanocrystals in vitro. *Environ Mol Mutagen* 2015;56:171–82.
28. Shvedova AA, Yanamala N, Kisin ER, ym. Integrated analysis of dysregulated ncRNA and mRNA expression profiles in humans exposed to carbon nanotubes. *PLoS One* 2016. DOI:10.1371/journal.pone.0150628.
29. Poland CA, Duffin R, Kinloch I, ym. Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. *Nat Nanotechnol* 2008;3:423–8.
30. Takagi A, Hirose A, Futakuchi M, ym. Dose-dependent mesothelioma induction by intraperitoneal administration of multi-wall carbon nanotubes in p53 heterozygous mice. *Cancer Sci* 2012;103:1440–4.
31. Takagi A, Hirose A, Nishimura T, ym. Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube. *J Toxicol Sci* 2008;33:105–16.
32. Kasai T, Umeda Y, Ohnishi M, ym. Lung carcinogenicity of inhaled multi-walled carbon nanotube in rats. *Part Fibre Toxicol* 2016;13:53.
33. Sargent LM, Porter DW, Staska LM, ym. Promotion of lung adenocarcinoma following inhalation exposure to multi-walled carbon nanotubes. *Part Fibre Toxicol* 2014;11:3.
34. Grosse Y, Loomis D, Guyton KZ, ym. Carcinogenicity of fluoro-edenite, silicon carbide fibres and whiskers, and carbon nanotubes. *Lancet Oncol* 2014;15:1427–8.
35. Carbon black, titanium dioxide, and talc. International Agency for Research on Cancer (IARC). *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2010;93:1–413.
36. Regulation (EC) 1907/2006 – registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals (REACH). Helsinki: European Chemicals Agency 2006
37. Brouwer D, Berges M, Virji MA, ym. Harmonization of measurement strategies for exposure to manufactured nanomaterials: report of a workshop. *Ann Occup Hyg* 2012;56:1–9.
38. Ding Y, Kuhlbusch TAJ, Van Tongeren M, ym. Airborne engineered nanomaterials in the workplace—a review of release and worker exposure during nanomaterial production and handling processes. *J Hazard Mater* 2017;322:17–28.
39. Dockery DW, Pope CA 3rd, Xu X, ym. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 1993;329:1753–9.
40. Ilves M, Alenius H. Modulation of immune system by carbon nanotubes. *Biomedical Applications and Toxicology of Carbon Nanomaterials* 2016:397–428.