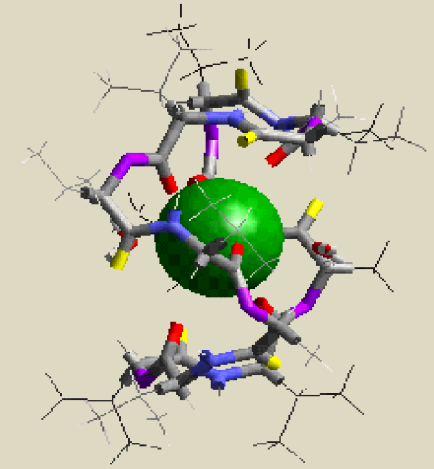


Mikrobit ja kemikaalit – meissä ja ympärillämme = eksposomi



Mirja Salkinoja-Salonen

Elintarvike- ja ympäristötieteiden
Laitos, Helsingin Yliopisto



Suomessa: Tyypin 1 Diabetes esiintyvyys maailman suurinta, ja se kasvaa maailman nopeinta vauhtia

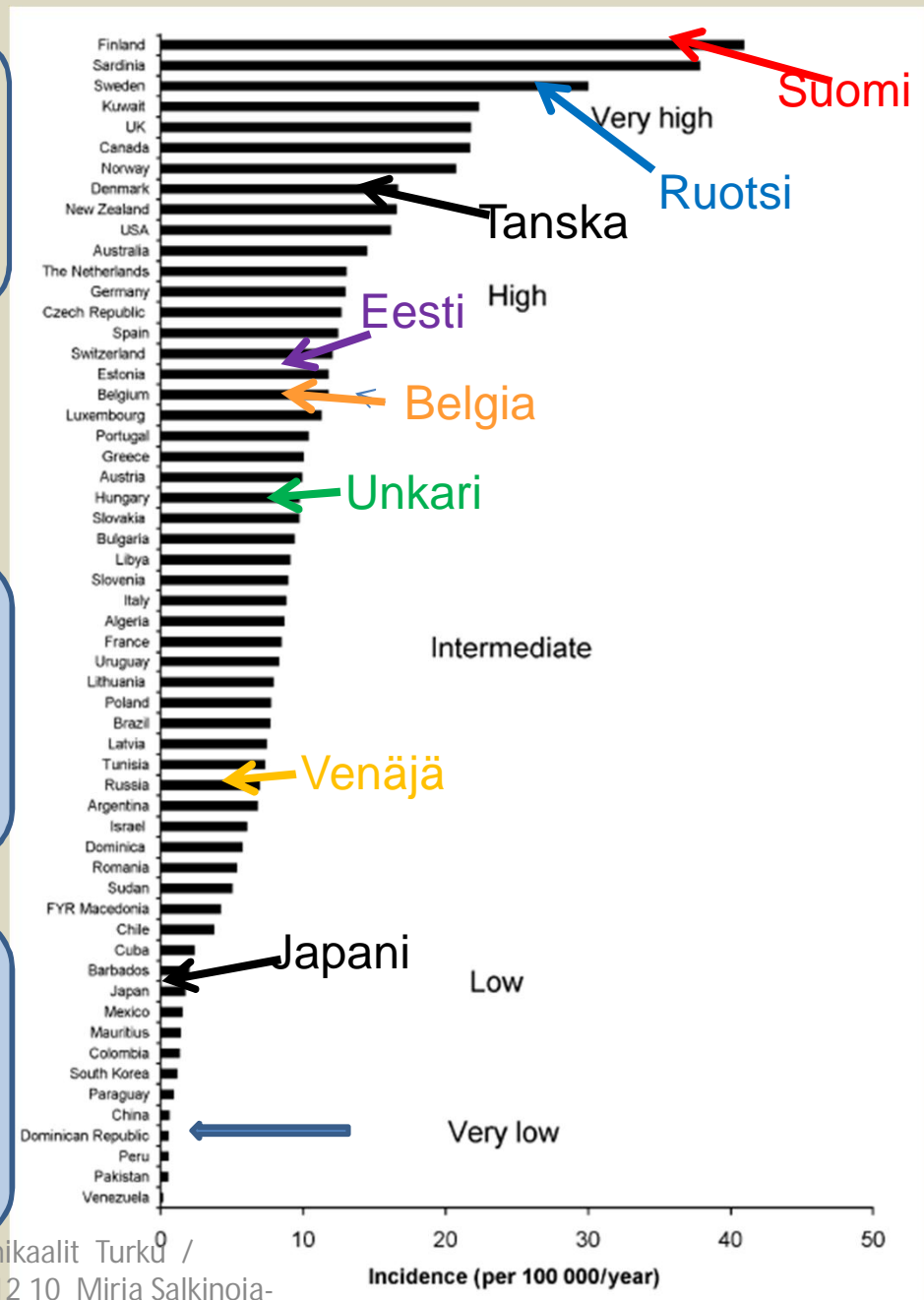
DM

DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.0193

Lähteet: Diamond Project Group, Diabetic Medicine 23, 867-966. Yhteyshenkilö Marjatta. Karonen@thl.fi
Dahlquist ym, Diabetic Medicine 28(8), 965-71

Tyypin 1 diabetes on johtuu haiman insuliinia tuottavien β - solujen täydellisestä tuhoutumisesta. Mikä haimasoluja tappaa?

Hygieniää on parannettu koko 2000-luku – silti ruokamyrkytykset ovat pysyneet 1990-luvun tasolla. Onko puhdistus- ja desinfiointiaineiden haitta suurempi kuin mikrobin?



Suomessa tyypin 1 diabetekseen lapset sairastuvat nuorempina kuin missään muualla maailmassa.

Nyt 0 – 4 vuotiaiden sairastuvuus alkoi kiihtyä 1990-luvulla kiihtyy nyt 3,5 % vuosivauhtia.

Ruotsissa numerot ovat pienempiä mutta trendi sama (kuva)

Altistavat geenit selittävät 7% uusista T1D tapauksista, 93% johtuu ympäristöaltisteista.

Tähän fig 1
DahlquistEtAl2011

Lähde:

Mikrobit ja kemikaalit Turku /
MiniSymposio 2012 12 10 Mirja Salkinoja-
Salonen

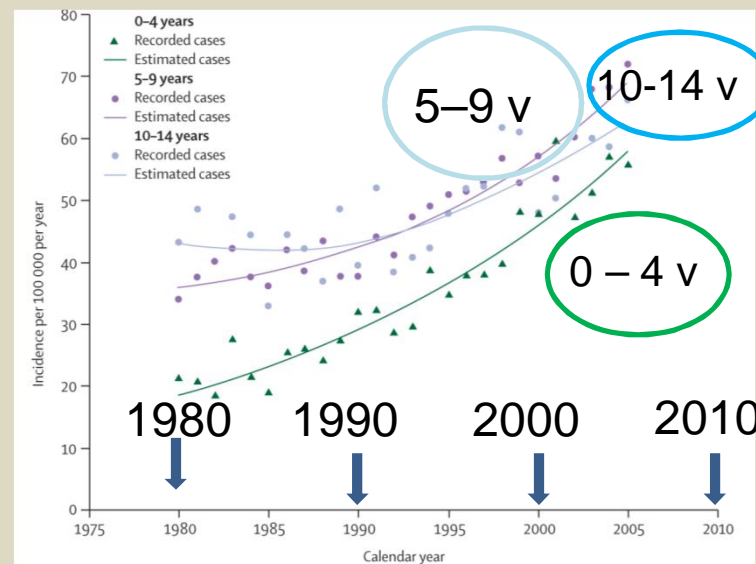


Figure 2: Time trends in age-specific incidence rates of type 1 diabetes

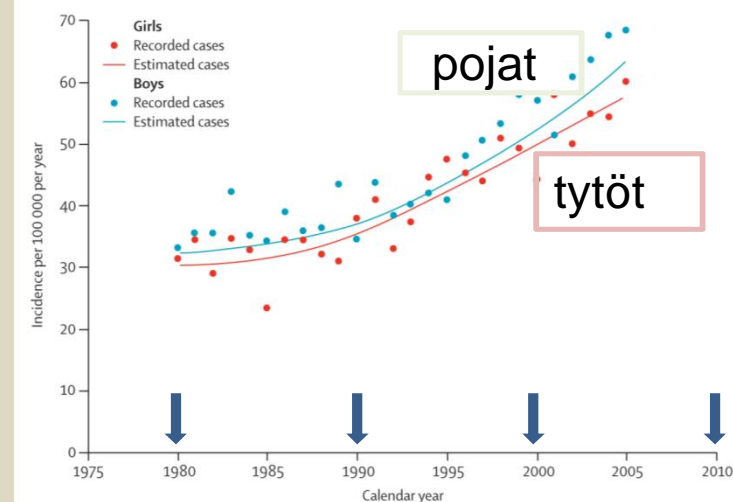
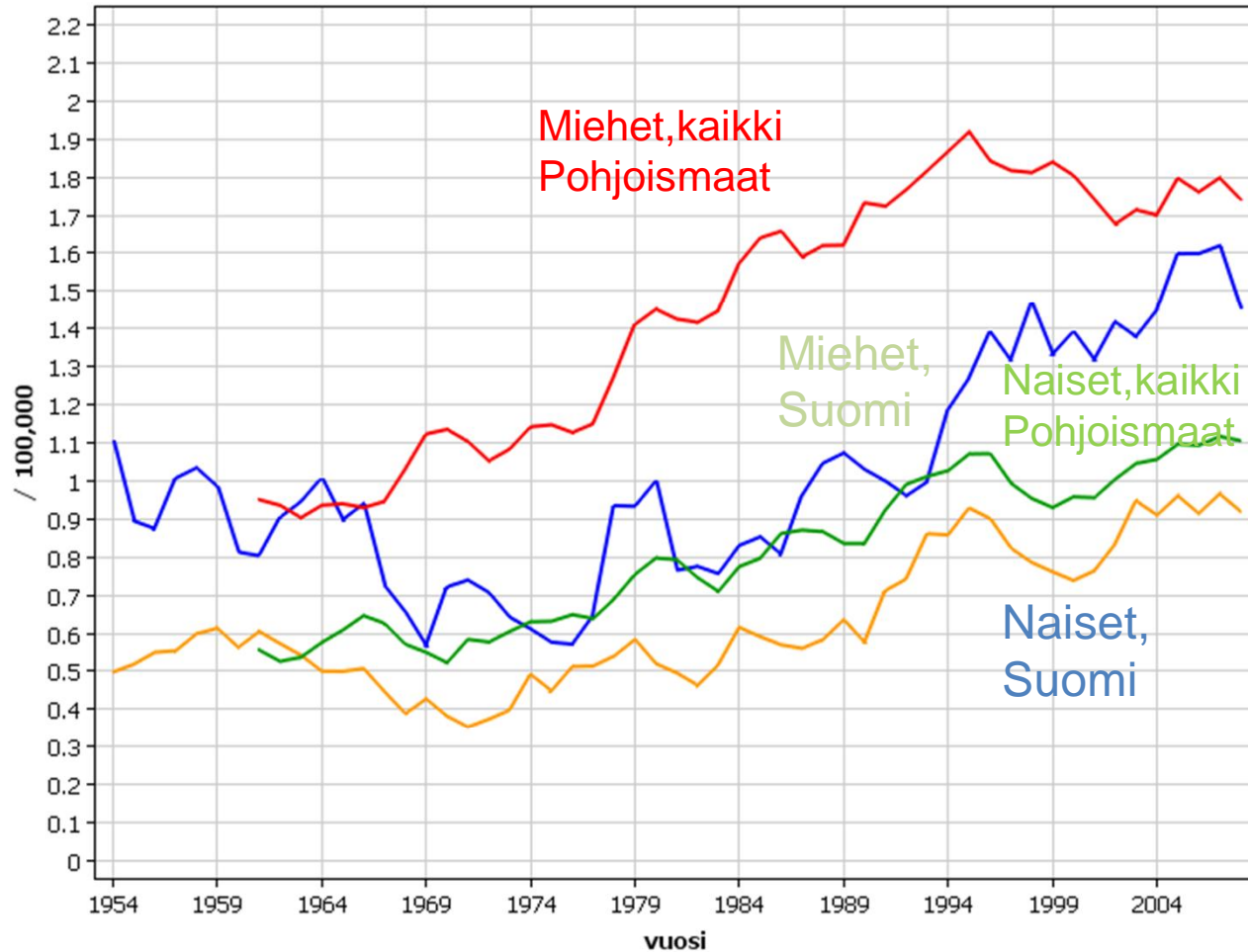


Figure 3: Time trends in type 1 diabetes incidence in boys and girls

The incidence among children aged 5–9 years was greater. See Online for webtable

Suuontelo
 Ilmaantuvuus: ASR (W), kaikki iät



■ Kaikki Pohjoismaat ,Miehet
 ■ Kaikki Pohjoismaat ,Naiset
 ■ Suomi ,Miehet
■ Suomi ,Naiset

Uutinen Suomesta:

Suualueen syövät vähenivät 1970-luvulle asti **mutta kääntyivät sitten nousuun.** Suomalaiset miehet kiramassa pohjoismaiden ykköseksi...

Mitä laitamme suuhun?

Mikrobit ja kemikaalit Turku /
 MiniSymposio 2012 12 10 Mirja
 Salkinoja-Salonen

merkiten noin 40 prosenttia koko laitoshoidon palvelujärjestelmän keskeneräisen hoidon kustannuksista. Luku on EU-maiden korkeimpia, vaikka maamme yli 80-vuotiaiden määrä on alle keskiarvon. Terveyskeskuksen vuodeosastolla kaikkien vanhusten

oleellista on ympäristö. Hän on kompensoinut muistin menetyksen tutuilla esineillä. Omat huonekalut ja riittävä oma tila, ehkä noin 25 neliometriä, tekevät palveluasunnosta kodin. Vanhustenhoito (ja dementia) -yksikkö rakennetaan nykyisin halvan tontin vuoksi

Dementian sairaalahoitojaksoja

100 000 asukasta kohti OECD maissa vuonna 2009

| | | | |
|-----------------|-----|--------------|----|
| ● Suomi | 232 | ● Kreikka | 23 |
| ● Itävalta | 138 | ● Tanska | 22 |
| ● Unkari | 96 | ● Tšekki | 18 |
| ● Luxemburg | 84 | ● Italia | 16 |
| ● Ranska | 83 | ● Puola | 15 |
| ● Islanti | 74 | ● Japani | 11 |
| ● Korea | 69 | ● Espanja | 10 |
| ● Slovakia | 58 | ● Portugali | 9 |
| ● Uusi Seelanti | 39 | ● Irlanti | 9 |
| ● Sveitsi | 39 | ● Slovenia | 8 |
| ● Englanti | 36 | ● USA | 8 |
| ● Ruotsi | 35 | ● Alankomaat | 6 |
| ● Saksa | 33 | ● Chile | 4 |
| ● Belgia | 26 | ● Turkki | 3 |
| ● Australia | 26 | ● Israel | 3 |
| ● Kanada | 25 | | |

Lähde: OECD health data

Uutinen Suomesta 7.8.2012

Dementiasta aiheutuvien vuodehoitopäivien ennätys:

32 maata, joista 22 on EU-maita, Suomella ylivoimaisesti eniten vuodehoitopäiviä eriasteisten dementioiden takia. Lähde: 31.12.2010

tehty hoidon inventaario / OECD

toutussairaana.

Jos tulevaan vanhuspalvelulakiin pannaan yksityiskohtaisia ohjeita, ei pelkkä hoitajamitoitus riitä. Esimerkiksi vanhus-ten pitkäaikaisen asumisen määrittäminen noin 25 neliötä, yhteistilojen koko noin 5 neliötä paikkaa kohti, vuodeosastohoidon rajaaminen kestoaltaan kuu-kauteen ja vanhuksen subjektiivinen oikeus kriisin jälkeiseen kuntoutukseen ovat hoitajamitoituksen kanssa samanarvoisia keskeisiä vaatimuksia.

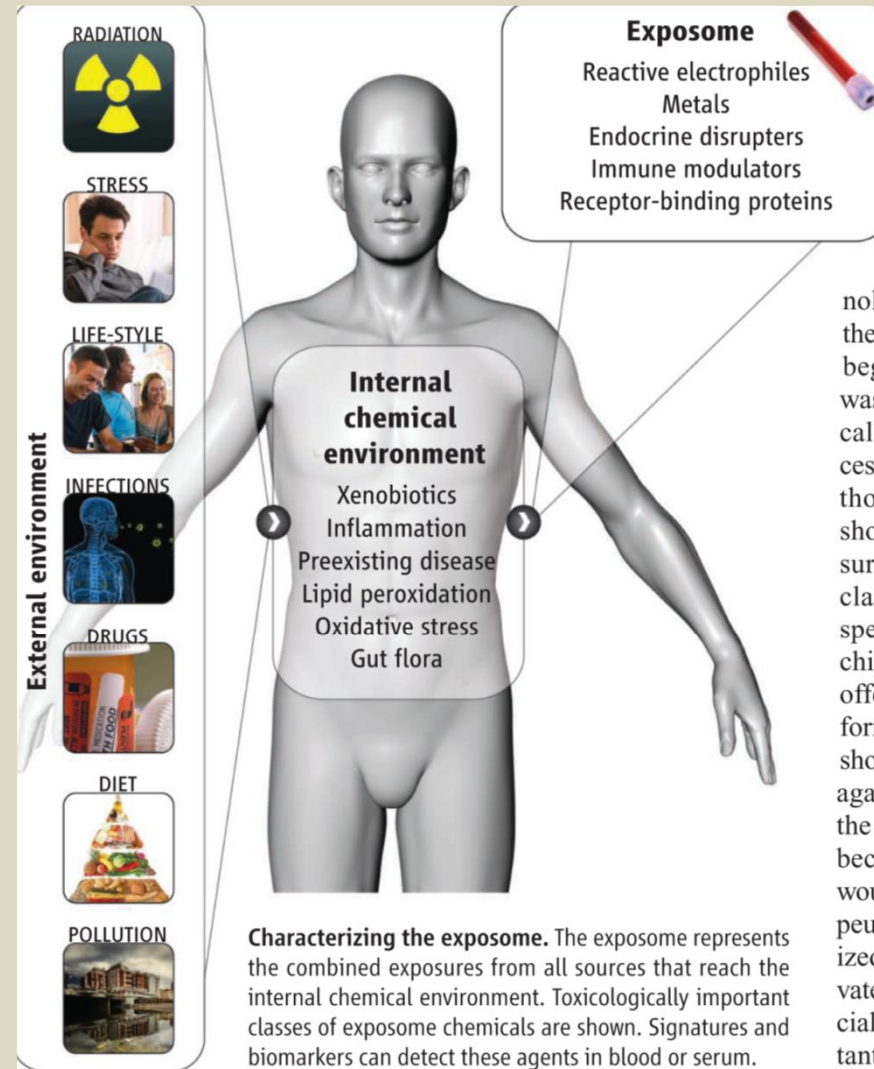
Erkki Vauramo
Tutkija, Aalto-yliopisto
SOTERA Instituutti

Eksposomi:

= ulkopuolelta kehoon kulkeutuvien haitallisten aineiden ja elimistöä vammauttavien biologisten tai fysikaalisten tekijöiden summa koko elämänkaaren ajalta.

- Epidemiologien käsityksen mukaan eksposomi on kroonisten sairauksien pääasiallinen aiheuttaja: tyypin 1 ja 2 diabetes, Alzheimerin ja Parkinsonin taudit, MS, allergiat ja astma, reuma, nivelrikko, luukato....

Stephen M. Rappaport, Martyn T. Smith, SCIENCE 22 Oct 2010, Vol 330, s. 460-461



ate directly
al environ-
s have been
ditional test-

ruptors and can be measured through serum biomarkers. Immune modulators trigger the production of cytokines and chemokines that also can be measured in serum. Chemicals that bind to cellular receptors stimulate the

With successful char-
exposomes and genom-
and genetic determinants
can be united in high-re-
examine gene-environ

some
perip
nucle
to ch
stress
by the
tive o
CH

exposom
nological ch
the human ge
began when
was in its ini
cal systems
cess small an
thousands o
should be m
suring many
class of inte
spectrometry
chips, and m
offer the me
forms for hig
should lead to
again like th
the human ge
because expo
would provid
peutic interve
ized medicin
vate the devel
cial devices f
tant environm
blood sample

MIKSI diabetes lisääntyy, allergiat ja atopiat lisääntyvät, dementiat
...?

Jos näiden sairauksien lisääntyminen aiheutuu ympäristöstä ja elintavoista, täytyy olla mahdollista kääntää tämä kehitystrendi.

Mutta missä on peruutusvaihtoehto?

Missä on haitallinen eksposomi?

Ruuassa, hengitysilmassa?

Kemikaaleissa vai mikrobeissa?

Vai kemikaalien ja mikrobien yhdistelmässä?

Onko “hygienia-hypoteesi” oikeassa? Suomalaisilta “hyvät” mikrobit hukassa?

**Suomenpuoleisessa Karjalassa lasten atopia on 4 –
kertainen verrattuna itärajan takaiseen atopia
sairastavuuteen** (von Hertzen et al.2006 , J Allergy Clin Immunol.117, 151-
157).

**Suomenpuoleisessa Karjalassa T1D on 6-kertaa
yleisempi kuin Venäjän puolen Karjalassa.**

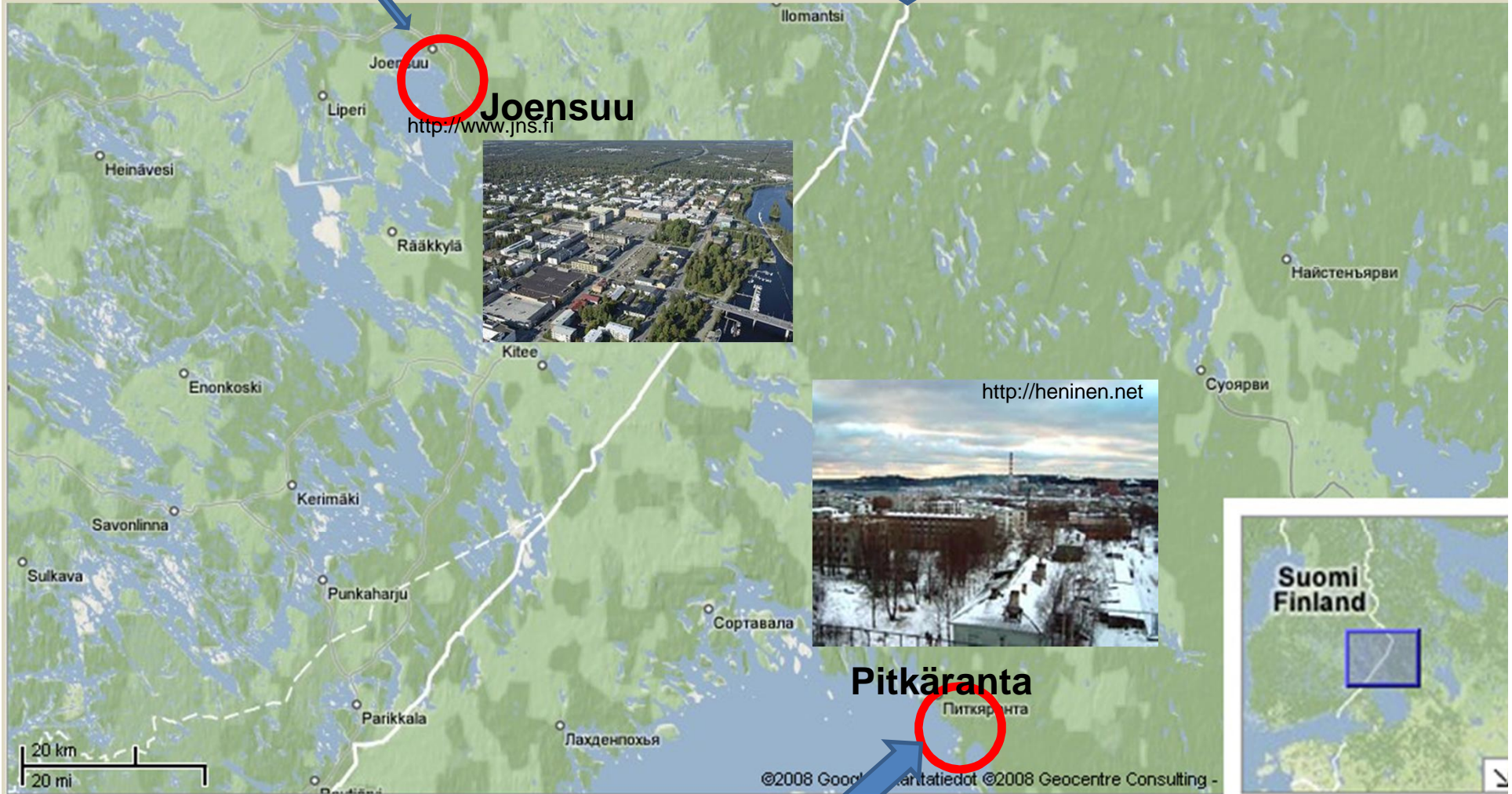
**Kantaväestön geeneistä, geologisista ja meteorologisista
ososuhteista ei löydy selitykseksi kelpaavia eroja näiden
autoimmuunisairauksien esiintyvyyseroille Suomen ja
Venäjän Karjalan välillä.**

**Selittäisikö hygienia hypoteesi?Esposomissa on liian
vähän tai vääriä mikrobeja?**

Tutkittiin Suomen ja Venäjän Karjalan kotipölyjen mikrobeja:

Kodit Suomen Karjalassa

Suomen-Venäjän raja



Kodit Venäjän Karjalassa

Ihminen altistuu ilman mikrobeille hengitysteitse. Ja ihon kautta. Sisätilapölyt koostuvat huomattavalta osin ilmassa leijuneista mikrobeista.

→ Ihmisen hengitysteiden altistumista voi selvittää tutkimalla sisätilapölyjen mikrobeja.

Vain osa pölymikrobeista on kasvullisia, ts. voidaan saada esiin viljelmällä laboratoriossa. Mikrobisolujen koko on 500 – 5000 nm.

Huomattava osa pölystä on nanopölyä, ts. Hiukkaskoko on 10 -500 nm. Ne voivat olla hajonneita mikrobisoluja. Myös hajonneilla solunosilla voi olla immuunimoduloiva vaikutus.

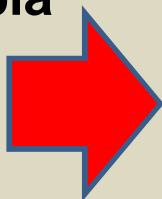
→ Tutkimiseen tarvitaan myös mikroskooppia ja muita viljelystä riippumattomia tekniikoita.

Alenius, H. et al., 2008. Contrasting immunological effects of two disparate dusts? - preliminary observations. *International Archives of Allergy and Immunology*, 149(1) 81-90.

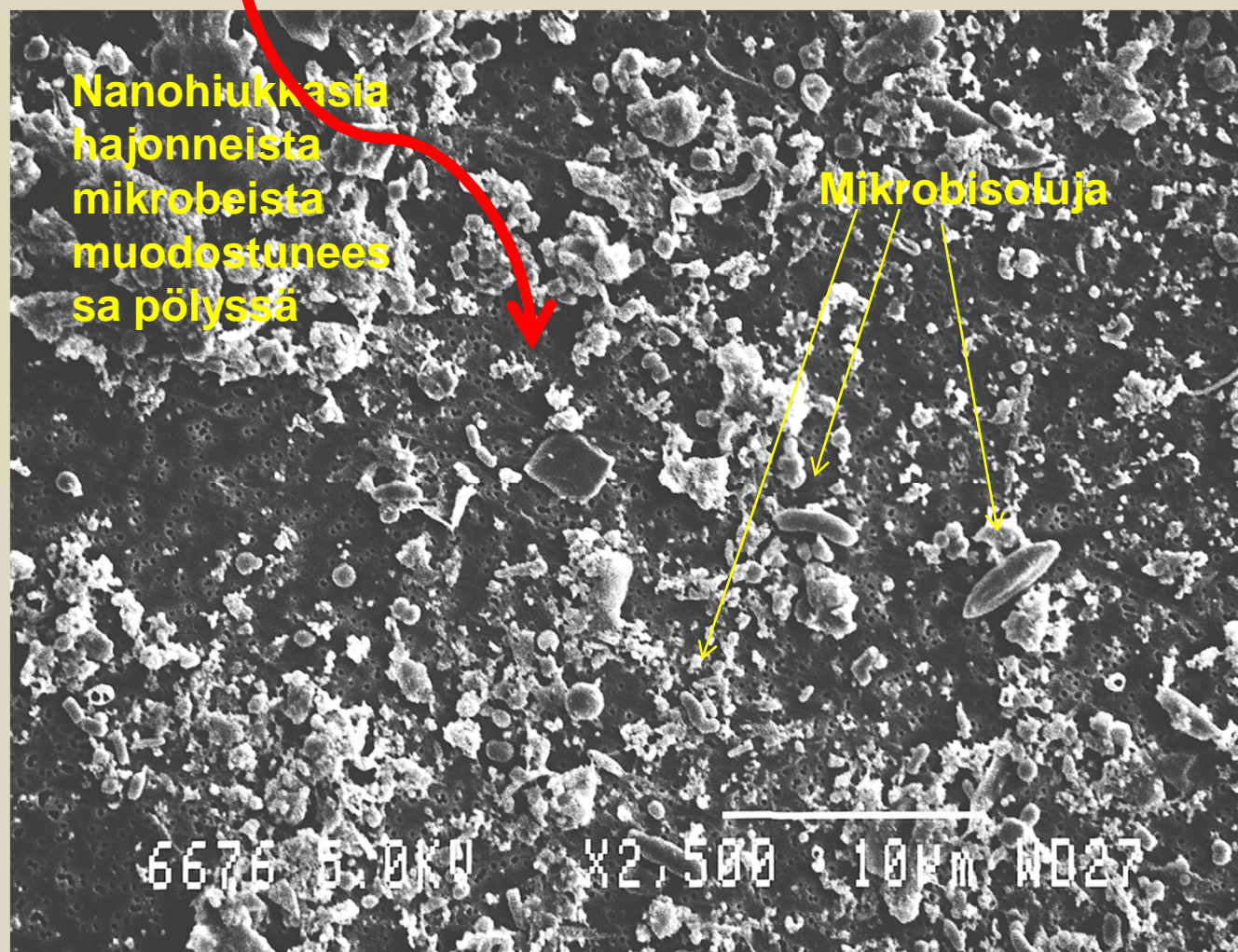
Mikrobeista muodostuu nanopölyä (0,5 – 0,05 mikrometriä) solujen hajotessa turbulentissa ilmvirrassa, mikrobikasvuston vanhentuessa tai kuivuessa, tai desinfiointikemikaalien käytön seurauksena. **Toksisesta mikrobikasvustosta muodostuu toksista nanopölyä.**

1990-luvulta asti on tiedetty, että pienhiukkasten haitallisuus terveydelle on sitä suurempi, mitä pienempiä hiukkaset ovat.

Haitallisimpia ovat nano-hiukkaset.



SEM kuva: Maria A Andersson



Kotipölyt

Kuinka paljon bakteereja on kotipölyssä?

Viljelemällä saatu tulos:

$10^5 - 10^7$ pmy / g pölyä

DNA perusteinen tulos:

$\sim 10^9$ bakteeri genomiekvivalenttia / g pölyä

Hengitysilma sisälsi:

Kaupunkiasunnossa : 0.1 to 2 mg pölyä /m³

● Pöly aineisto

- Pölyt kerättiin 10 satunnaisvalitusta kodista Venäjän Karjalassa ja samoin 10 satunnaisvalitusta kodista Suomen puolen Karjalassa. Pölyt tutkittiin 5 pölyn yhdistelminä (5 + 5).
- Pakarinen et al., 2008

Bakteerien biomarkkerit Karjalapölyissä: suomalaisissa ja venäläisissä pölyissä oli samanlaiset pitoisuudet kokonais DNAta ja samanlaiset pitoisuudet bakteeri-ribosomioperoneja (mitattu PCR:llä käyttäen useita erilaisia bakteerien yleisalukkeita)

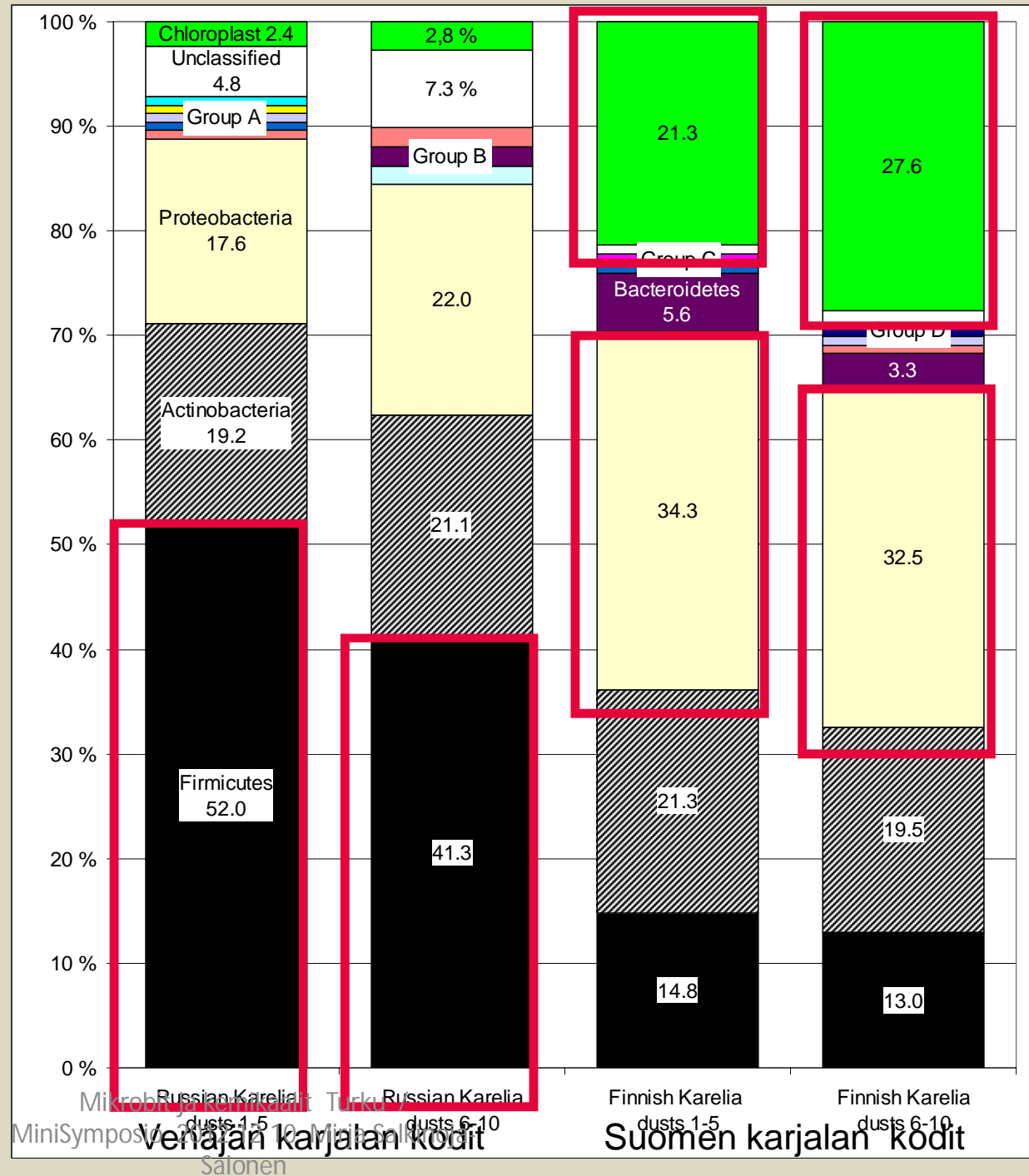
MUTTA: Venäjän Karjalan pölyt sisälsivät 9 × enemmän muramiinihappoa, joka osoittaa että näissä pölyissä grampositiivit bakteerit olivat dominoivia.

| | FIN | RUS |
|--|---------------------------|---------------------------|
| DNA | | |
| Kokonaispitoisuus, $\mu\text{g g}^{-1}$ | 56.5 | 71.5 |
| Bakteeri 16S rRNA geenikopiot g^{-1} | 2.5×10^9 | 5.6×10^9 |
| Mykobakteeri 16S rRNA geeni kopiot g^{-1} | 1.8×10^7 (0.7 %) | 1.6×10^7 (0.3 %) |
| Muramiinihappo, ng mg^{-1} | 7.0 | 64.5 |
| 3-OH C10-C16 rasvahapot , nmol mg^{-1} | 0.0756 | 0.152 |
| Endotoksiini (Limulus), ng mg^{-1} | 6.4 | 4.2 |

Eri pääluokkien bakteeriegenomien osuudet karjalaisten kotien kotipölystä sekvensoiduissa DNA klooneissa (n=465)

Venäjän karjalan kodeista kerätyt pölyt sisälsivät pääasiassa firmikuuttien genomeja, kun taas Suomen Karjalan kodeista kerätyt pöly sisälsivät enemmän proteobakteerien ja viherhiukkasten genomeja.

Pakarinen, J., ym. 2008
 Predominance of Gram-positive bacteria in house dust in the low-allergy risk Russian Karelia.
 Environmental Microbiology, 10, 3317-3325.



Venäjän karjalan kodit
 Salonen

Suomen karjalan kodit

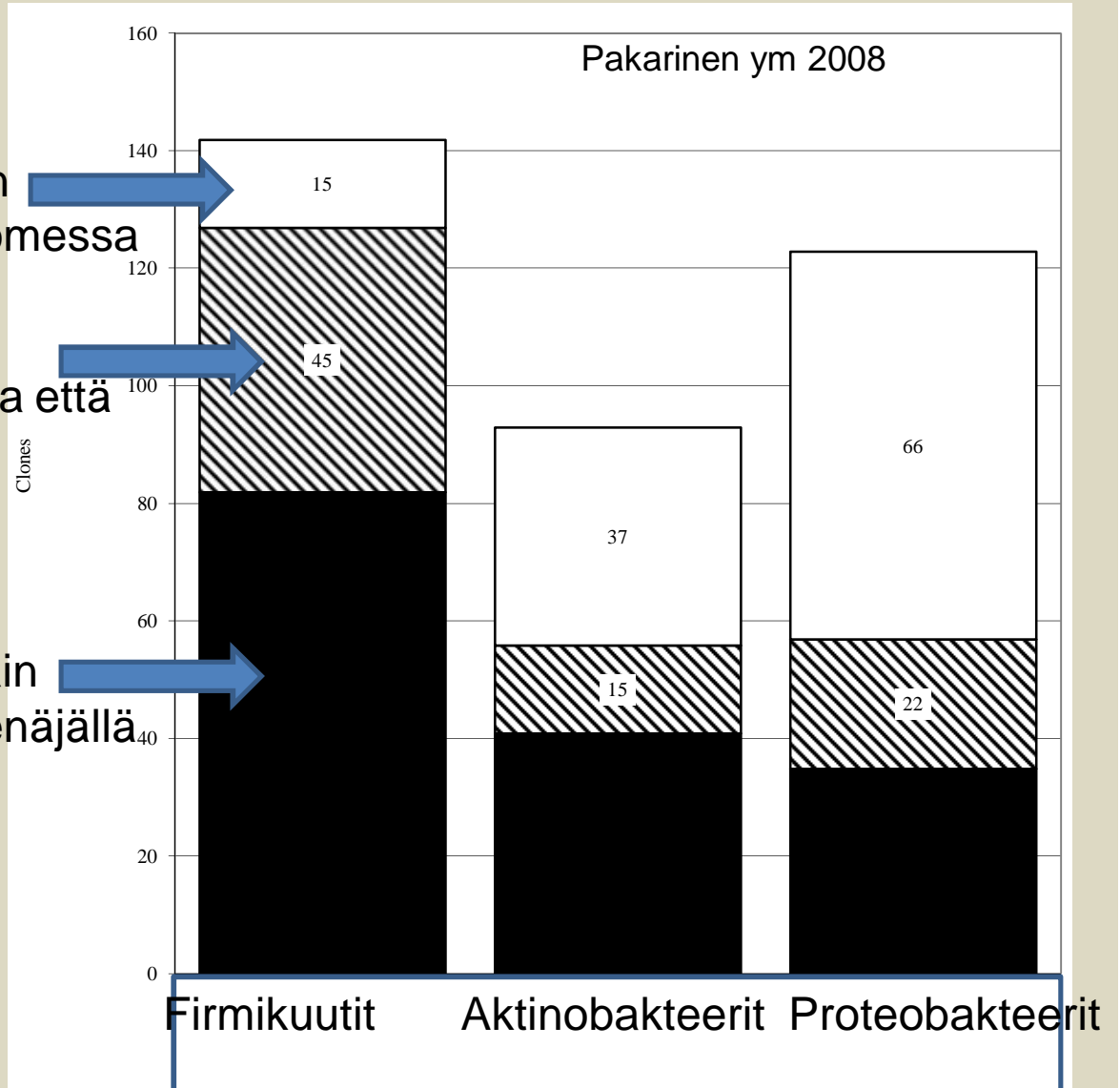
Mitä yhteistä ja mitä eroja eri prokaryootitaksonien esiintymisessä valtakunnan rajan molemmin puolin?

Lopputulema: Vain vähemmistö (20-30%) pölyistä saaduista DNA klooneista oli sellaisia, joita löytyi valtion rajan molemmin.

Sekä Suomessa että Venäjällä

Vain Suomessa

Vain Venäjällä



Karjala-tutkimuksessa havaittiin, että huomattava osa Venäjän ja Suomen Karjaloiden kotien ”yhteisistä” pölymikrobitaksoneista oli ihmisen kehon normaali-mikrobiston edustajia (ihmisen kommensaalit).

Suomalaisissa kodeissa ihmisen kommensaalimikrobien osuus pölyssä oli suuri. Mukana on, paitsi ihmisen ihon ym. mikrobeja, myös ihmisen somaattisia soluja (hilse ym eritteet). Lapsen immuunijärjestelmän kypsyemisvaiheessa ympäristö sisältää siis merkittävästi ihmiseen elimistöön liittyviä antigeeneja.

Äskettäin Harvardin Yliopiston (USA) tutkijaryhmä julkaisi merkittävän työn, jossa näytettiin kokeellisesti, että aseptisesti kasvatetuissa hiirissä (germ free) luontaiset tappajasolut (invariant natural killer, iNKT) kasaantuvat lamina propriaan ja keuhkoihin. Aikuistuttuaan nämä hiiret sairastuivat allergiseen astmaan ja IBD:hen (inflammatory bowel disease, ärtyneen suolen syndrooma). Sairastuminen saatiin estettyä lisäämällä vastasyntyneiden hiirien ympäristöön ”tavanomaisia ympäristömikrobeja” (ei patogeenejä). Sairauden ehkäisy edellytti sitä että ympäristömikrobikontakti annettiin vastasyntyneille, aikuiselle annettuna samat mikrobit eivät suojanneet (Olszak ym 2012, Science 336: 489-493).

Mistä suuri ero kotien mikrobisisällössä valtakunnan rajan molemmin puoli voisi johtua?

- ❖ Itäpuolella: rajaseutu on jyrkin sosioekonominen raja Euroopassa
- ❖ Itäpuolella rajaa:
- ❖ Omalla tai lähipihoilla on eläinsuojia ja kotieläimiä
- ❖ Huonekasveja niukasti
- ❖ Henkilökohtaisten hygienia- tuotteiden ja teknokemikaalien tarjonta niukkaa
- ❖ Juomavesi usein joesta tai kaivosta, ei desinfioitu
- ❖ Omaa kalastusta ja muuta ravinnon hankintaa
- ❖ Valmisruokia niukalti
- ❖ Antimikrobisten lääkkeiden käyttö vähäistä

Suomen puolella:

- Elintavat muuttuneet jyrkästi lyhyenä aikana (1 sukupolvi)
- Lapsilla ei kontaktia (tuotanto)eläimiin eikä maaperään
- Henkilökohtaisten hygienia- tuotteiden käyttö runsasta; vauvaiästä alkaen; useimmat tuotteet sisältävät desinfioivia biosideja
- Teknokemian tuotteiden runsaus
- Valmisruokien ja puolivalmisteiden runsaus (REPFED)
- Teollisesti valmistetut lämpimät ateriat työpaikalla tai koulussa
- Juomavesi kemiallisesti desinfioitua
- Lapsuudessa paljon antibiootti- kuureja.

Kemikaalieksposomi

Kemikaalit vähentävät ihmisen mikrobialtistuksen diversiteettiä

Päivittäin elimistö kohtaa n. 30 000 erilaista kemiallista ainetta jotka eivät ole ravintoa

- Kylpyhuoneen hyllyillä olevissa tuotteissa > 100 kemikaalia: pesuaineita, kirkasteita, hajusteita, värejä, säilöntäaineita, desinfiointiaineita, säilöntäaineita, sakeuttimia
- Kodin kemikaalit: siivous, hyttysmyrky, pyykinpesu, ”huuhteluaine”, desinfiointi, säilöntä,
- Rakennusmateriaalit: boori-, kromi-, kupari-, alumiini-, sinkki-, styreeni-, uretaani-, ftalaatit vinyylit, maali-, liima-, lakka-, kipsi-, muovit ym. puun uuteaineet, polymeerit....

- Elintarvikkeiden lisäaineet, pakkausmateriaalit, huonekalujen ja -tekstiilien aineosat....
- Mikrobit ja niiden tuottamat aineet (kiinteät, kaasut, hiukkaset)
- Nanohiukkaset ja –kuidut. Näitä ovat hiukkaset / kuidut, joiden koko on vähemmän kuin 10 nanometriä eli 1/100000 osa millimetristä.
- Nanomuotoisena monet aineet ovat elimistölle 10 -1000 kertaa haitallisempia kuin ”makro-olomuodossa”
- kaa

Tuotteita myydään ”vihreinä” ja ”bio”merkinnöillä, vaikka ne sisältävät solumyrkkyllisiä pitoisuuksia biosideja.

Siivous- ja pesukemikaalien, maalien, liimojen ym markkinoita ovat vallanneet nestemäiset vettä sisältävät tuotteet. Vesipitoisuus aiheuttaa alttiutta mikrobikasvulle ja tuotteen myyntikelpoisuusaika lyhenee - ellei siihen lisätä biosideja. Biosideja on siis käytännössä jokaisessa nestemäisessä tekokemikaalissa.



Eksposomi: sisään ja ulos:

SISÄÄN:

1. Heikoin lenkki: hengityselimet
2. Toiseksi heikoin lenkki: limakalvot suussa, silmissä , korvissa
3. Kolmanneksi heikoin lenkki: iho
4. Missä on paras puolustusjärjestelmä kemiallisten aineiden kulkeutumista vastaan: ruuansulatuskanava

ULOS:

1. Ruuansulatuskanavan mikrobit hajottavat monia aineita vähemmän haitallisiksi. Mikrobimassa poistuu peräsuolesta
2. Suolinukan solujen entsyymit pumppaavat jo imeytyneitä vierasaineita takaisin suoleen jolloin pääsy verenkiertoon estyy
3. Munuaiset pumppaavat aineista verestä virtsaan
4. Maksa kerää verestä rasvaliukoisia aineita, näistä joitakin se pystyy muuntamaan vesiliukoisiksi (virtsaan)
5. Kuollut iho ja karvoitus irtoaa ja vie mennessään
6. Keuhkojen limakalvojen ripset sutivat hiukkasia ylös nieluun
7. Kaasut ja vesihöyryssä kulkeutuvat aineet hengitetään ulos

Mikrobien evoluutio alkoi n. 3000 miljoonaa vuotta sitten.

Maapallon ilmakehä oli aluksi hapeton, sinne kehittyivät *arkit*, sitten *bakteerit* ja *syanobakteerit*. Syanobakteerien (sinilevien) runsaus muutti ilmakehän hapelliseksi ja vähensi hiilidioksidin osuutta ilmakehässä sitomalla sen.

Hapellinen elämä kehittyi 1000 – 2000 milj. vuotta sitten, sen jatkumona tumalliset eliöt jotka tuottivat happea kuluttaen energiaa mitokondrioilla.

Ihminen tuli maapallolle vajaa 1 milj vuotta sitten, tilanteessa, jossa maapallon kaikki osat olivat jo täynnä mikrobeja: arkit, bakteerit, sienet, myös homeet.

Ihmisen elintoiminnot ovat kehittyneet vuorovaikutuksessa mikrobien kanssa.

Mikrobityhjiö on ihmiselle epänormaali ympäristö, jossa ihmisen on vaikea pysyä terveenä.

Mikrobit ja ihminen: yhteistyö ja välirikko

Mikrobit löysivät kasvuympäristöjä myös suurempiensa eliöiden elimistöissä, myös ihmisen. Ruuansulatuskanavassa mikrobit tekevät isännälleen hyödyllistä työtä edistämällä ravintoaineiden vapautumista ruoka-aineista ja kuonan poistoa elimistöstä.

Mutta: Ihmiset huomasivat, että mikrobit joskus myös ravitsivat itseään ihmisen elävillä kudoksilla, niin että siitä oli ihmiselle haittaa (elimistö meni rikki, sairastui).

Viime 3 -4 sukupolven aikana ihminen julisti mikrobeille sodan ja alkoi pitää niitä vihollisena, ja tappaa

Keksittiin antibiootit,
puunsuojakemikaalit,
desinfiointiaineet,

Ja uusmateriaaleja, jotka eivät sovellut mikrobien ravinnoksi, ja senvuoksi kasaantuvat sivuun aineiden kiertokulusta: muovit, synteettiset kuidut.

Rakennuksen raaka-aineet olivat 1900-luvun puoliväliin asti puu, kivi, keraamit, metallit ja lasi.

Näistä puu hajoaa mikrobiologisesti lyhyemmässä ajassa kuin ihmis-ikä. Sen estämiseksi keksittiin **puunsuoja-aineet: kloorifenolit, kivihiiliterva (kreosootti)**, myrkylliset raskasmetallisuolat (**arseeni, kromi, kupari CCA**).

Kloorifenoleja huuhtoutui sahatoiminnassa maaperään, kloorifenoli ei biohajonnut, koska oli mikrobeille myrkyllistä (se oli tarkoituskin), vaan mikrobit muunsivat kloorifenolit haiseviksi kloorianisoleiksi. Nämä myrkyttivät pohjavettä, järviäkin kaloineen.

Purkupuuta (kloorifenoli- tai CCA) ei käytön jälkeen uskalleta viedä kaatopaikalle eikä polttaa myrkytyksen pelossa. Tarvittiin Ekokem.

Arseenin käyttö Suomessa on ollut laajamittaista puutavaran käsittelyssä. Todennäköisesti siihen liittyen rakennuksiin on pesiytynyt toksiineja tuottavia moniresistenttejä mikrobistoja (mm. *Trichoderma*, *Chaetomium*, *Aspergillus*), jotka ovat arseeniresistenttejä (sietävät jopa 500 mg/kg arseenipentoksidia, As₂O₅).

Puunsuojakemikaalien myyntimäärät 1994-2000 kg tehoainetta

*Käytännön myynti yhteensä
toja 2009-2015*

| MYYNTIMÄÄRÄT TEHOAINER | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 |
|-------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Kreosootti | 6400000 | 4600000 | 4074431 | 5028280 | 6339380 | 5438610 | 7801960 |
| Kromiyhdisteet | 580000 | 430000 | 441399 | 508649 | 511029 | 862725 | 659516 |
| Diarseenipentoksidi | 310000 | 220000 | 257122 | 323738 | 344491 | 592056 | 462436 |
| Epäorgaaniset kupariyhdisteet | 240000 | 180000 | 183412 | 209309 | 207819 | 349409 | 266896 |
| Booriyhdisteet | 180000 | 160000 | 4422 | 4829 | 1025 | 220 | 2811 |
| Fluoridiyhdisteet | 12000 | 7000 | 1793 | 2847 | 4999 | 7180 | 8151 |

Puunsuojakemikaalien myyntimäärät (kg) vuosina 2001-2006

| | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
|-------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Kreosootti | 7914000 | 6036200 | 6641156 | 7357404 | 6119820 | 7071999 |
| Kromiyhdisteet | 434068 | 532825 | 335480 | 189211 | 220720 | 77419 |
| Diarseenipentoksidi | 296921 | 371772 | 228012 | 109654 | 89859 | 46176 |
| Epäorgaaniset kupariyhdisteet | 177544 | 210789 | 136161 | 95985 | 398200 | 366153 |
| Booriyhdisteet | 3655 | 9717 | 7941 | 15268 | 19210 | 22709 |

2000-lvulla rakennuksissa on suuri määrä kemikaaleja ja ”mikrobinkestäviä” teollisia. Monet niistä ovat biosidisia ja tarkoitettu estämään mikrobien toimintaa. Liian vähälle huomiolle on jäänyt se tosiasia, *myös ihminen on eliö* ja (evolutionaarisesta kehityksestä johtuen), biosidit vaikuttavat myös ihmiseen.

Hollantilainen mikrobiologi Dooren de Jong 1935 tiivisti mikrobiekologian ytimen näin: **kaikkea on kaikkialla, mutta ympäristö valikoi** (alles is overal maar de omgeving selekteert). Rakennuksen kolonisoitumista mikrobeilla siis ei voi estää, mutta sen lajistoon voi vaikuttaa materiaali- ja kemikaalivalinnoilla.

Siviilirakennuksissa on nyt havaittavissa sama ilmiö kuin sairaaloissa todettiin vuosikymmeniä sitten: biosideille resistentit, toksineja tuottavat mikrobi kasvustot.

Kemikaalien, erityisesti biosidien, runsaus ympäristössä muuttaa eliöiden välisiä kilpailuasetelmia.

Sairaaloissa tiedetään jo kauan, että biosidisten desinfiointiaineiden käyttö suosii johtaa resistenttien mikrobien yleistymistä.

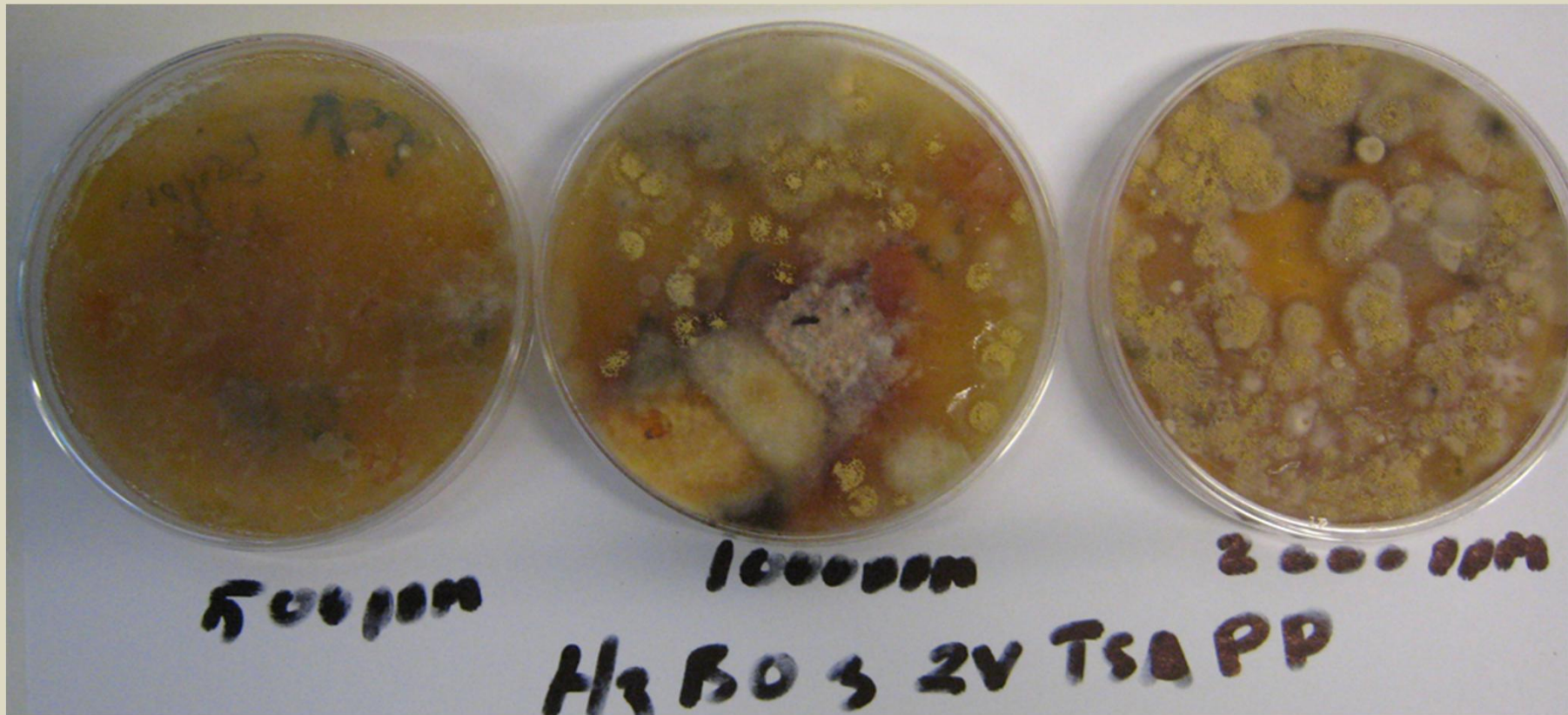
Siitä esimerkkejä ovat ”tappaja-stafylokokki” MRSA, ja *Clostridium difficile*. Nämä bakteerit aiheuttavat vaikeahoitoisia infektoita vain siellä missä käytetään paljon mikrobilääkkeitä ja/tai desinfiointiaineita, eli sairaalapotilaissa - ei kotona.

Käsien jokapäiväinen desinfiointi pitkävaikutteisilla desinfiointiaineilla johti henkilöstön ihon ongelmiin: iho rikkoontui, tuli vaikeahoitoisia sieni-infektioita.

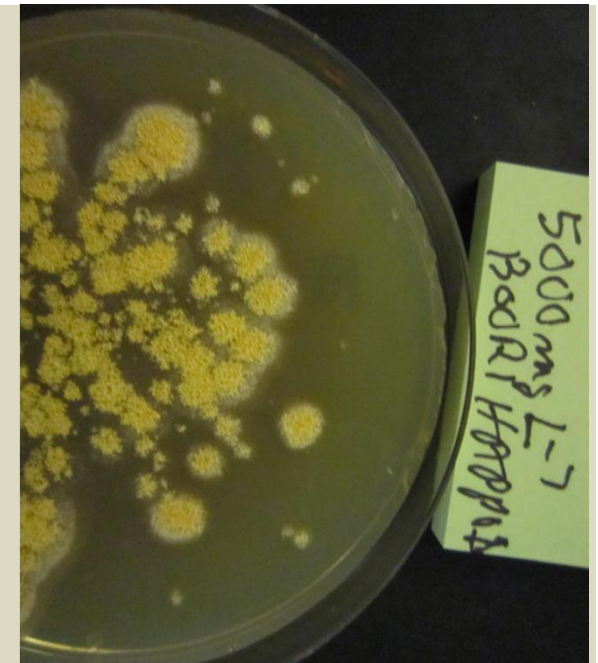
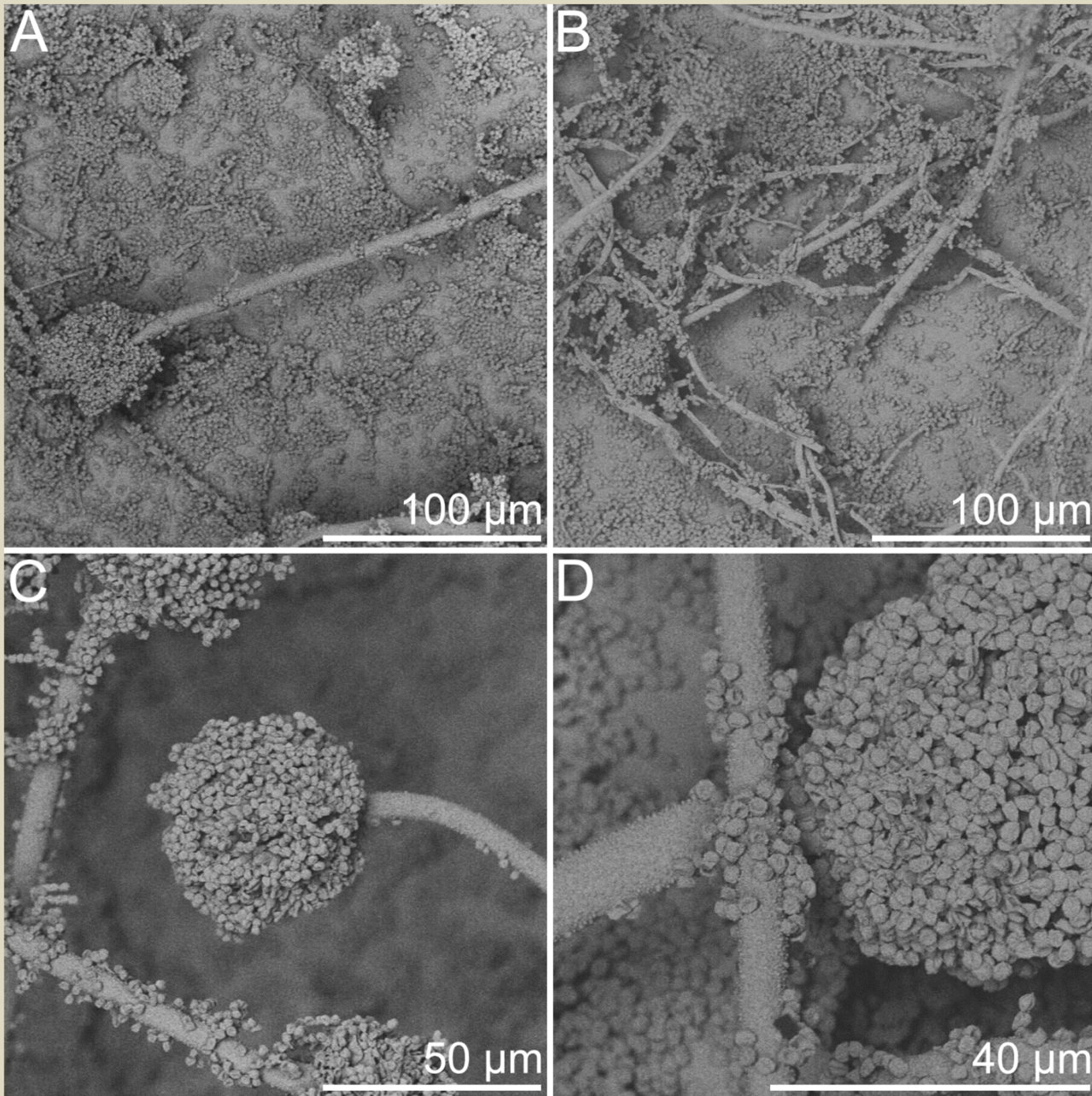
Siksi Suomessa siirryttiin lyhytvaikutteiseen desinfiointiin (alkoholihuuhte).

Rakennus, jossa perhe sairastui, sisälsi enemmän booria ja arseenia kuin verokkina tutkittu rakennus

| Sisätila- ja rakennusmateriaalit | Alkuaine, mg kg ⁻¹ kuivapainoa | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|---|----|-------|------|----|-----|-----|-----|-----|----|
| | Al | As | B | Cd | Cr | Cu | Pb | Mn | Zn | Sn |
| <i>Asunto jossa sairastui perhe</i> | | | | | | | | | | |
| keskuspölynimurin hienopöly Pack | 14500 | 34 | 60 | <0.3 | 80 | 120 | 60 | 250 | 360 | 15 |
| Eristevilla (selluvilla): | | | | | | | | | | |
| seinä 1 | 2700 | <1 | 32000 | <0.3 | <3 | <2 | <1 | 3 | <3 | <2 |
| seinä 2 | 2300 | <1 | 31000 | <0.3 | <3 | <2 | <1 | 5 | 10 | <2 |
| seinä 3 | 2600 | <1 | 26000 | <0.3 | <3 | <2 | <1 | 3 | <3 | <2 |
| tukipuu | <40 | <1 | 800 | <0.3 | <3 | 2 | <1 | 50 | 10 | 2 |
| poikki puu | <40 | <1 | 500 | <0.3 | <3 | <2 | <1 | 75 | 15 | 3 |
| toinen poikki puu | <40 | <1 | <50 | <0.3 | <3 | <2 | <1 | 80 | 6 | <2 |
| tuulensuojalevy | 3200 | <1 | 200 | <0.3 | <3 | 3 | <1 | 30 | 10 | <2 |
| | | | | | | | | | | |
| <i>Vertailunäytteitä (ei oireita)</i> | | | | | | | | | | |
| asunnon pölynimurin hienopöly Par, | 2800 | 1 | <20 | 1.7 | 50 | 60 | 30 | 60 | 430 | 30 |
| maatilan hienopöly (Hei) | 9400 | 4 | 40 | 0.3 | 40 | 30 | 180 | 260 | 200 | 2 |
| maanäyte | 12000 | 7 | 14 | <0.3 | 20 | 15 | 30 | 200 | 80 | <2 |



Ihmisten oireilu rakennuksessa ei välttämättä johtunut rakennuksen boorista tai arseenista, vaan hyvin myrkyllisen homeen pesiytymisestä : Oirerakennuksen pölynimuripöly sisälsi runsaasti *Aspergillus westerdijkiae* – sienen itiöitä. Tämä home sietä korkeita pitoisuuksia boorihappoa ja booraksia (5000 mg/L) ja arseenia (250 mg/L As₂O₅).



*Aspergillus
westerdijikiae*
PP2, boori-
ja arseeni-
tolerantti
oiretalon
home

FESEM kuvat: Mari Raulio, 2010

Mikrobit ja kemikaalit Turku /
MiniSymposio 2012 12 10 Mirja Salkinoja-
Salonen

Arseenin käyttö Suomessa on ollut laajamittaista puutavaran käsittelyssä. Todennäköisesti siihen liittyen rakennuksiin on pesiytynyt toksiineja tuottavia moniresistenttejä mikrobistoja (mm. *Trichoderma*, *Chaetomium*, *Aspergillus*), jotka ovat arseeniresistenttejä (sietävät jopa 500 mg/kg arseenipentoksidia, As₂O₅).

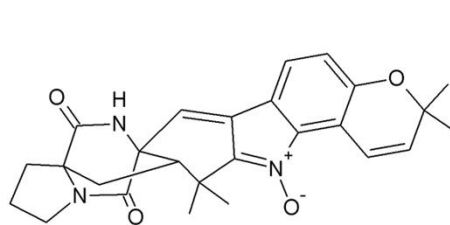
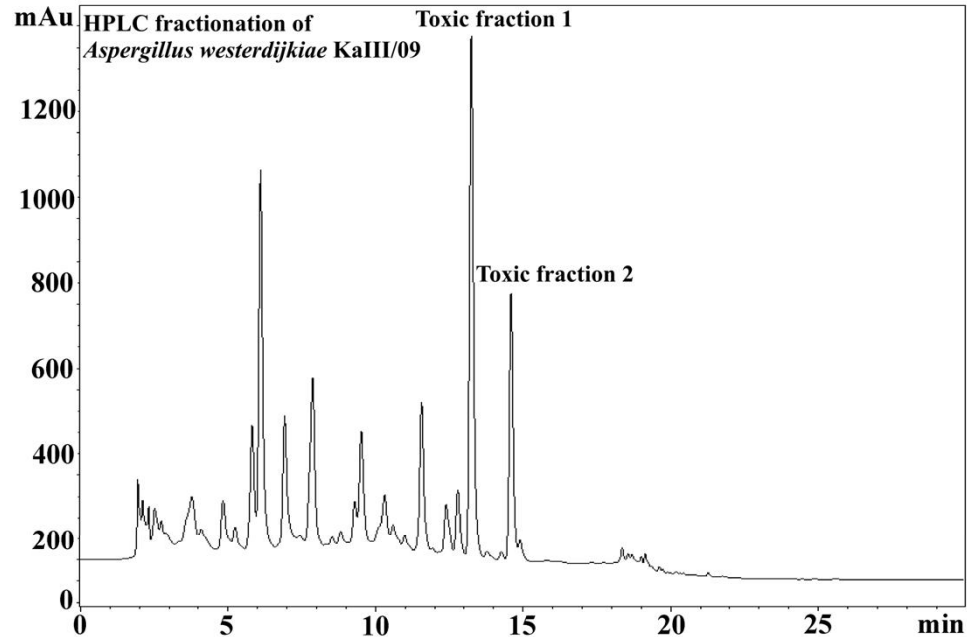
Puunsuojakemikaalien myyntimäärät 1994-2000 kg tehoainetta

*Käytännön myynti yhteensä
toja 2009-2015*

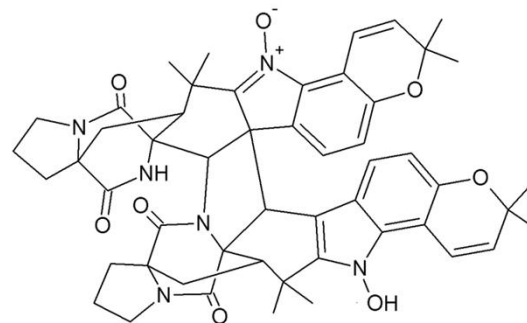
| MYYNTIMÄÄRÄT TEHOAINER | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 |
|-------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Kreosootti | 6400000 | 4600000 | 4074431 | 5028280 | 6339380 | 5438610 | 7801960 |
| Kromiyhdisteet | 580000 | 430000 | 441399 | 508649 | 511029 | 862725 | 659516 |
| Diarseenipentoksidi | 310000 | 220000 | 257122 | 323738 | 344491 | 592056 | 462436 |
| Epäorgaaniset kupariyhdisteet | 240000 | 180000 | 183412 | 209309 | 207819 | 349409 | 266896 |
| Booriyhdisteet | 180000 | 160000 | 4422 | 4829 | 1025 | 220 | 2811 |
| Fluoridiyhdisteet | 12000 | 7000 | 1793 | 2847 | 4999 | 7180 | 8151 |

Puunsuojakemikaalien myyntimäärät (kg) vuosina 2001-2006

| | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
|-------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Kreosootti | 7914000 | 6036200 | 6641156 | 7357404 | 6119820 | 7071999 |
| Kromiyhdisteet | 434068 | 532825 | 335480 | 189211 | 220720 | 77419 |
| Diarseenipentoksidi | 296921 | 371772 | 228012 | 109654 | 89859 | 46176 |
| Epäorgaaniset kupariyhdisteet | 177544 | 210789 | 136161 | 95985 | 398200 | 366153 |
| Booriyhdisteet | 3655 | 9717 | 7941 | 15268 | 19210 | 22709 |



Avrainvillamide



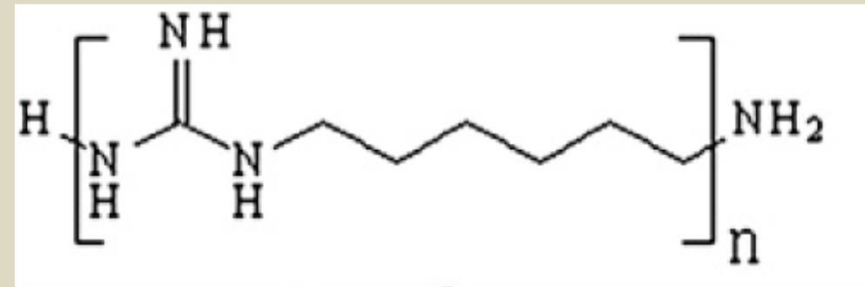
Stephacidin B

Aspergillus westerdijkiae PP2 tästä pölynimurista tuottaa kahta toksiniä: avrainvillamidia ja stefasidiini B:tä. Ne ovat indoli-nitroni alkaloideja, ja 50 kertaa myrkyllisempiä kuin *Aspergillus*-suvun tuottaman toksininä tunnettu okratoksiini A, jonka esiintymistä elintarvikkeissa valvotaan EU:ssa direktiivin nojalla, maksimi sallittu taso elintarvikkeissa ja rehuissa on 5 µg/kg (= 0.005 ppm).

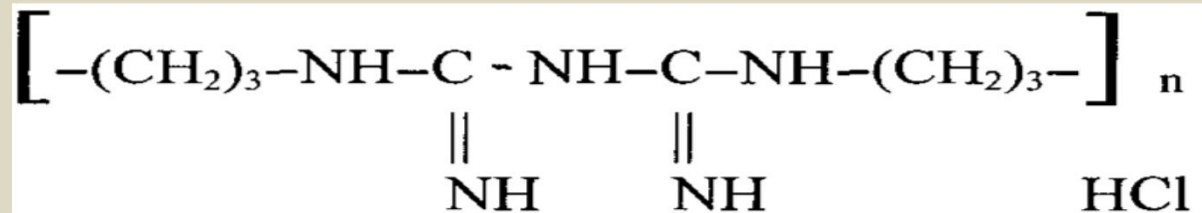
Samojen toksiinien tuottajia on löydetty muistakin rakennuksista, mm. päiväkodista (Andersson ym., Toxicol. In Vitro 2010).

Rakennusten biosidikäsitely: Suomessa käsitellään yleisesti homeongelmaisia sisätiloja biosideilla sensijaan, että pyrittäisiin etsimään syyt, miksi rakennus homehtuu. Suomi on tiettävästi ainoa EU valtio, jossa käsitellään pitkävaikutteisilla biosideilla sisätiloja joissa altistujina ovat lapset ja nuoret (kodit, päiväkodit, koulut, oppilaitokset).

Polyheksametyleeni guanidi
(PHMG)



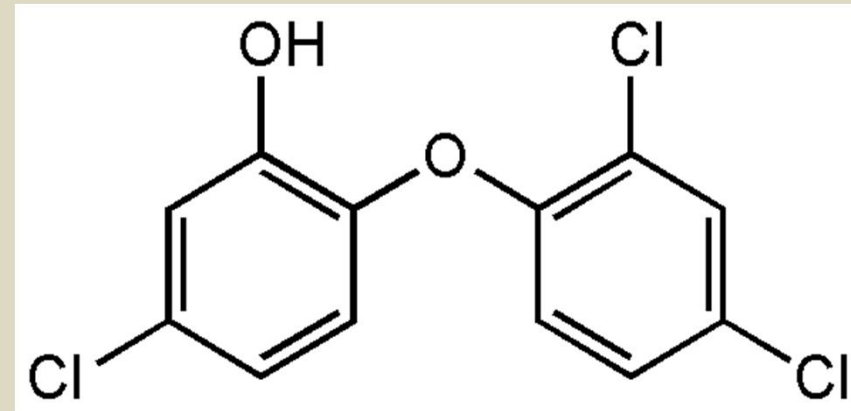
Poly(heksametyleeni)
biguanidi (PHMB)



Molempien vaikuttava ryhmä on guanidi / biguanidi. Ne ovat myrkyllisiä ihmisen ihon keratinosyyteille ja luontaisen immuunijärjestelmän toimijasoluille, monosyyteille (veren valkosoluja), ja haiman Langerhans saarekkeiden betasoluille pitoisuudessa 1 µg/ml. Nämä biosidit vaikuttavat pysäyttämällä solujen hapellisen energiantuoton. (Andersson & Salkinoja-Salonen, 2012)

Henkilökohtaisten hygieniatuotteiden ja kodinkemikaalien paljon käytetty desinfiointibiosidi: Triklosaani (=Irgasan)

- **Triklosaani** tuli hygieniatuote markkinoille USAssa 1972, Euroopassa 1974.
- Sitä mainostetaan **antibakteerisena** ja käytetään sadoissa kuluttajatuotteissa ja henkilökohtaisissa hygieniatuotteissa: shampoissa suuvesissä, hammastahnoissa, saippuoissa, pyykinpesu- ja huuhteluaineissa, ihovoiteissa ja ihon”hoito” tuotteissa, leluissa, elintarvikepakkaus muoveissa, keittiövälineissä, vuodevaatteissa, tekstiileissä, deodoranteissa...
- tuotteet sisältävät 0.05 to 0.3 % paino% triklosaania = 500 - 3000 mg/kg.



2,3,3'-trikloori-2'-dihydroksidifenyylieetteri, 289.5 g/mol

- biohajoamaton ympäristössä
- Rasvaliukoinen: Log Kow 4.76
- Huonosti vesiliukoinen (<10 mg/L)
- biokertyvä, BCF = 2.5
- Adsorboituu orgaaniseen aineeseen (elävään ja kuolleeseen)
- Imeytyy iholta nopeasti verenkiertoon
- Imeytyy elimistön kalvojen läpi kehoon
- biometyloituu

•Tuloksena: **triklosaania löytyy nyt joka paikasta:** jätevesistä, jokivesistä, virkistysvesistöistä, järvien pohjasedimentistä,

•Ihmisen elimistöstä:

- 70 – 100%:lla väestöstä on virtsassa triklosaania
- veriplasmassa on triklosaania
- äidinmaidossa on triklosaania.

•Ihmisnäytteistä mitatut pitoisuudet olivat useissa maissa samaa suuruusluokkaa kuin jätevesistä mitatut.

Lähteet:

Adolfsson-Erici M et al. 2002, Chemosphere 46: 1485-1489

Calafat ym. 2008, Environ Health Perspectives 116: 303-307

Australian Government , Dept of Health and Aging NICNAS 2009, Report 39, 485 sivua + liitteet

Samsoe-Petersen ym., 2003. Fate and effects of triclosan. The Danish Environmental Protection Agency Project 861, 47 sivua.

Singer ym., 2002 Environ. Science Technol., 36: 2998-5004

Triklosaanin toksisuuden mekanismi

- triklosaani estää enoyylireduktaasin toimintaa. Tämä entsyymi toimii rasvahappojen biosynteesissä bakteereilla. (McMurry et al., Nature 1998; Heath et al. JBC 1999).
- EU Commission, Health & Consumer Protection hyväksyi v. 2010 triklosaanin käytön jatkumisen kuluttajatuotteissa, perustuen SCCP:n asiantuntijalausuntoon (Scientific Committee on Consumer Products, Opinion on Triclosan, Colipa 32, 6.1.2009, 136 sivua). Lausunnossa sanotaan, että tämä triklosaanin estämä entsyymi esiintyy vain bakteereissa, joten siitä ei ole haittaa ihmiselle.
- **Tämä lausunto perustuu disinformaatioon. Sama entsyymi esiintyy myös mm. ihmisen mitokondriossa, jossa se vastaa rasvahappojen biosynteesistä, ja siten mitokondrioiden uudistumisesta.** (Kalervo Hiltunen & ym, julkaisu Oulun Yliopisto, 2005)
- *Triklosaanin läsnäolo on helppo todeta siittiötestillä: triklosaani pysäyttää niiden uimisen. Näin käy jo alle 1 mikrogramma/ml altistuksessa*
- *Triklosaani depolarisoi (= tuhoaa solun kalvojen sähköpotentiaalin) mitokondriot ihmisen ja muiden nisäkkäiden soluissa.*
- *Pysäyttää insuliinin tuotannon ja aiheuttaa nekroottisen solutuhon haiman beettasoluissa.*

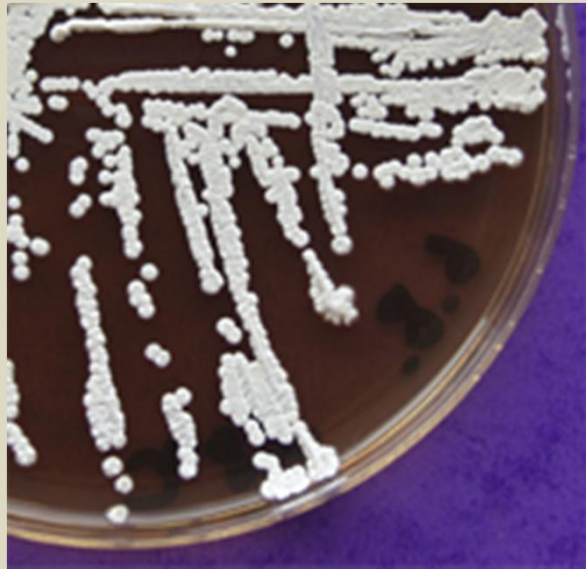
2000-luvulla julkaistu tutkimus on selvästi osoittanut, että ihminen tarvitsee ympäristön normaalien mikrobien monimuotoisuutta kehittyäkseen terveeksi yksilöksi.

Kansainvälisessä tiedekirjallisuudessa on näyttöä siitä että ihmisen (lapsen) luontaisen ja hankitun immuniteettijärjestelmän kypsyminen edellyttää varhaista kontaktia ympäristömikrobeihin. Julkaistua tietoa on paljon.

Laajoissa EU hankkeissa (E von Mutius ym) 2000-luvulla on osoitettu mm. että maatilaympäristökontaktit alle 3-vuoden iässä suojaavat aikuisuuteen asti astmalta ja allergioilta. Dos Leena von Hertzenin, prof. Tari Haahtelan ja prof. Ilkka Hanskin työryhmät, HY, löysivät viitteitä sille että ympäristömikrobien (ja muiden eliöiden) kontaktit saattavat suojata myös syövältä.

Von Hertzen, Haahtela, Hanski ym. (Cancer Metastasis Rev 2011, 30, 211, Annals Allergy Asthma Immunob 2011; 26; Hanski ym 2012, Proc Natl Acad Sci US 109, 8334-8339).

Hometalojen bakteerit: Valinomysiiniä tuottavat streptomykeetit ovat kolonisoineen sisätiloja kodeissa ja työpaikoilla



Löysimme valinomysiiniä leipomon lattiarakenteista. Tiloissa toimi työntekijä, jolla oli rankkoja terveyshaittaoireita.

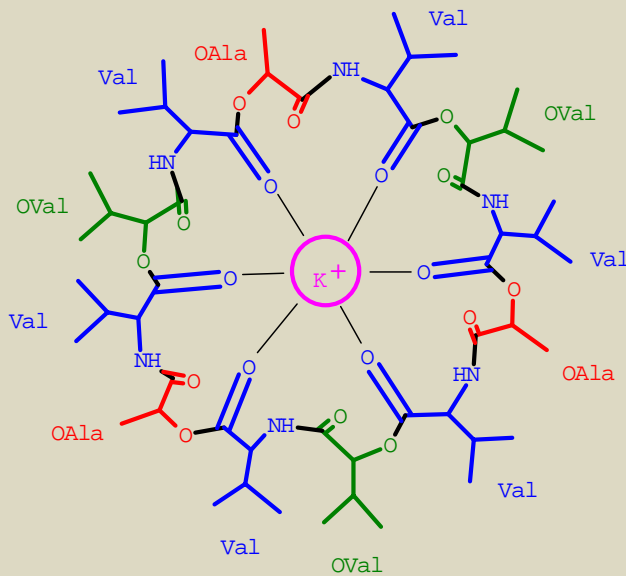
Valinomysiinin tuottajaksi tunnistimme *Streptomyces griseus* bakteerin Andersson ym, Appl Envir Microbiol 1998)

Valinomysiini on syklinen dodekadepsiptidi. Sen toksisuus perustuu kykyyn kuljettaa kaliumjoneja. Kun solu joutuu tekemisiin valinomysiinin kanssa, solun kaliumhomeostaasi romahtaa.

Valinomysiini on rasvahakuinen ($\log K_{ow} = 5$) ja imeytyy spontaanisti ihon ja limakalvojen läpi elimistöön.

Paananen, A., et al., Inf & Imm, 68(1) 165-169 (2000)

Teplova V. et al, Toxicology and Applied Pharmacology, (2006)



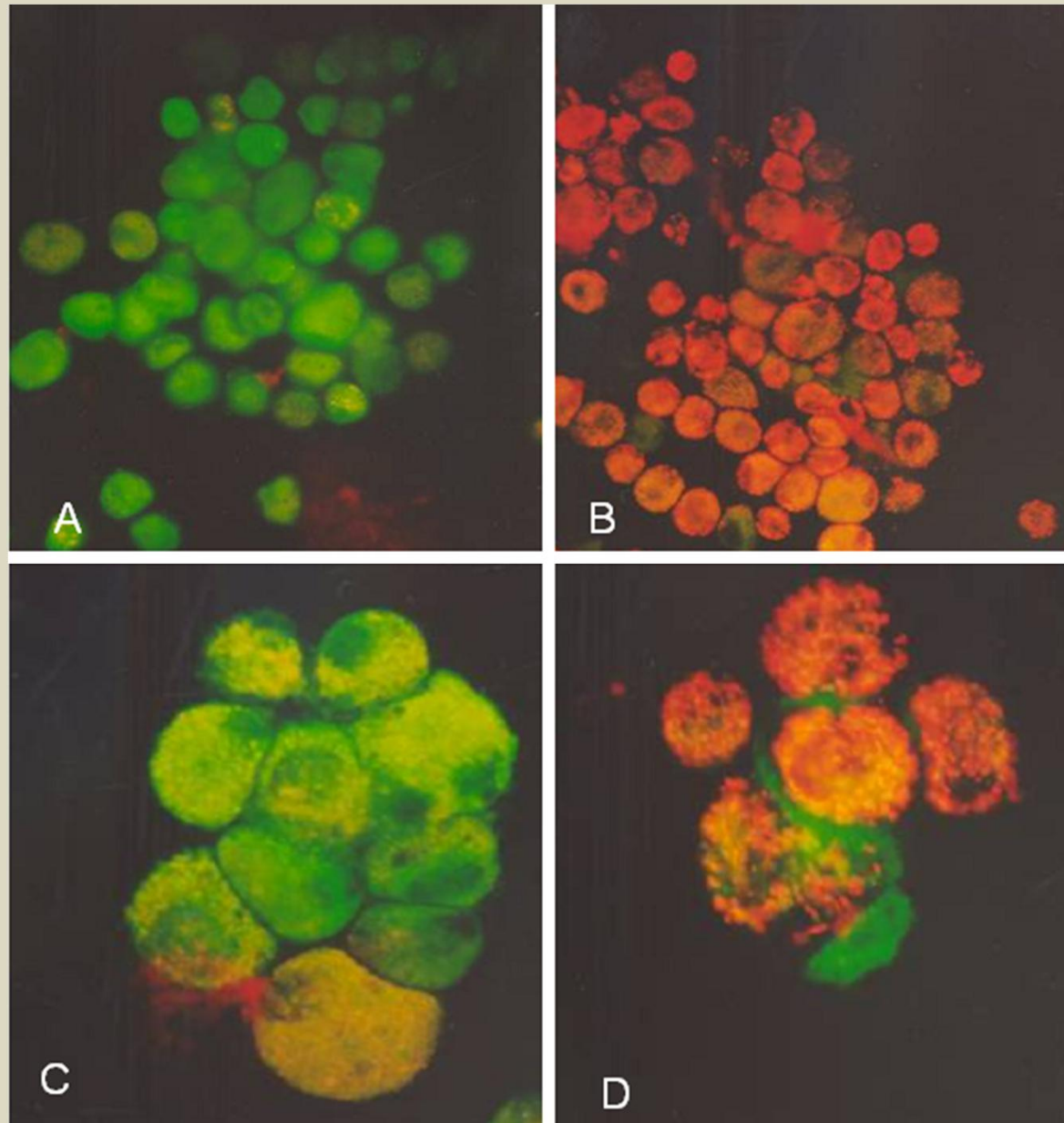
Valinomysiinin reaktiot
ihmisen
keuhkorakkuloiden
makrofagien (= BAL,
bronkko-alveolaarisesta
huuhtelusta saadut solut):

BAL solujen reaktiot
uutteelle *Streptomyces*
griseus bakteerikannoista,
jotka tuottivat (A,C) tai
eivät tuottaneet (B,D)
valinomysiiniä.

Kumpaakin *S.*
griseus tyyppiä eristettiin
saman rakennuksen
näytteistä.

Kuvat C ja D ovat
suurennoksia samoista
soluista kuin kuvissa A,B.

Maria A Andersson, Helsingin
Yliopisto (2010)



Missä on valinomysiiniä tuottavien *Streptomyces* kantojen habitaatti tai päästölähde?

Tutkimme valinomysiinin tuoton yleisyyttä *Streptomyces sp* kannojen keskuudessa ihmisen tuottamissa suomalaisissa ympäristöissä.

Tutkimuskohteet olivat ihmisasumuksia , päiväkoteja, kouluja ja maatilojen eläinsuojia. Eläinsuojia tutkittiin koska epäiltiin että valinomysiiniä olisi tuotettu rakennuksessa niin paljon, että siitä olisi eläimille terveyshaittaa.

Näytteinä oli sisätilapölyt, jotka kerättiin ≥ 1.5 m lattian yläpuolella olevilta vaakapinnoilta. Eläinsuojanäytteet kerättiin sisäruokintakauden aikana.

Näytepaikat

Saatujen *Streptomyces* kantojen lukumäärät

Tutkittujen *Streptomyces* näytteiden lukumäärät (n)

valinomy-
siininin
tuottajat

valino-
mysiinin ei-
tuottajat

kaik
ki

| | | | |
|---|------------|-----------|------------|
| Leipomoyritys, jonka työntekijällä terveyshaittaa, sisätiloissa mikrobivaurioita | 11 | 7 | 4 |
| Kosteus vaurioinen päiväkotii, sisätilapöly | 6 | 2 | 4 |
| Kosteusvaurioinen koulu (ala-aste), Andersen impaktorikeräys | 3 | 1 | 2 |
| Homevaurioinen kaupunkiasunto (Anderson impaktori keräys) | 6 | 2 | 4 |
| Homevaurioinen kaupunkiasunto, sisätilapölyt | 2 | 1 | 1 |
| Kaupunkiasuntoja, (n = 10), sisätilapölyjä | 36 | 0 | 36 |
| Heinävaraston pöly (n = 3) , sisätilasta | 50 | 0 | 50 |
| Hayvaraston (n = 3) , sisäilma (impaktori) | 6 | 0 | 6 |
| Hevostallit (n = 2), sisätilapöly | 10 | 0 | 10 |
| Tuorerehu (n = 1) jota epäiltiin eläinten sairastumisen aiheuttajaksi | 32 | 0 | 32 |
| Kuiviketta navetasta (n = 1) | 23 | 0 | 23 |
| Olkikuiviketta sikalasta (n = 3) | 5 | 0 | 5 |
| Korjattua viljaa (n = 4) | 6 | 0 | 6 |
| Pelloilta korjattua perunaa | 12 | 0 | 12 |
| Tutkittujen kantojen lkm | 208 | 13 | 195 |

Streptomyces, tiivistelmä

Missä olivat valinomysiiniä tuottavien *Streptomyces* kantojen habitaatit?

Tutkittiin 208 kantaa, löydettiin 13 valinomysiinin tuottajaa = 6%.

Kaikki löydetyt valinomysiinin tuottajat (= 100%) olivat sisätilanäytteitä rakennuksista, joissa ihmiset valittivat sisätiloihin liittyvää terveyshaittaa

64 Terveyshaittatiiloista ("sairusrakennus") kerättyä kantaa tutkittiin, 20% näistä oli valinomysiinin tuottajia.

144 maataloilta, eri kohteista, eristettyä kantaa tutkittiin valinomysiinin tuoton suhteen: yksikään näistä (=0%) ei tuottanut.

Streptomyces (tuottajia ja ei-tuottajia) etsittiin kaupunkirakennuksista (asuntoja, työtiloja), mutta todettiin harvinaisiksi (<1%).

Johtopäätös: Valinomysiiniä tuottavien *Streptomyces* kantojen pääasialliseksi, ellei ainoaksi, habitaatiksi todettiin rakennukset, joiden kosteusolot antoivat mikrobeille kasvumahdollisuuden.

Lopputulema mikrobien
ja kemikaalien vuorovaikutuksista:

Kunnioitetaan ihmisen kanssa
suotuisissa suhteissa eläviä
ympäristömikrobeja eikä pakoteta
niitä antamaan paikkaansa toksiinien
tuottajille.

Ristiriitatilanteessa **MIKROBIT
VOITTA AINA!**

Kiitos kun jaksoitte kuunnella!

Koettakaamme löytää se peruutusvaihtoehto!

Mikrobit ja kemikaalit Turku /
MiniSymposio 2012 12 10 Mirja Salkinoja-
Salonen