

Reachin seuraava vuosikymmen

Tekoäly haastaa eläinkokeet

■ **Tekoälymenetelmät korvaavat lähivuosina eläinkokeita uusien kemikaalien välittömän toksisuuden tutkimuksissa. Hormonihäiriköjen suitsijaksi tekoälystä ei vielä ole.**

Riku Rinta-Jouppi

Vuoden 2018 Helsinki Chemicals Forum osui kahdella tapaa merkittävään taitoskohtaan. EU-markkinoilla olevat kemikaalit saatiin toukokuussa rekisteröityä ja koottua maailman suurimaksi julkiseksi toksikologiseksi tietokannaksi, joka kattaa yli 20 000 ainetta.

Kesäkuussa tulivat voimaan uudet tieteelliset kriteerit, joiden avulla unionin viranomaiset voivat arvioida ja tunnistaa biosideja ja kasvinsuojelua-aineita hormonihäiriköiksi.

Mutta mitä kemikaalivirasto Echan kokoamalla, miljardeja maksaneella tietokannalla voidaan jatkossa tehdä? Tekoälyn avulla paljonkin.

Reach-taipaleen seuraava iso askel on tekoälyn käyttöönotto akuutissa toksikologiassa.

EU:n eläinkokeille vaihtoehtoisten menetelmien tutkimuskeskuksen ECVAM:n aiempi johtaja, professori **Thomas Hartung** vetää nykyisin tutkimusryhmää Bostonissa. Ryhmä muutti jo vuonna 2014 Echan tietokannan (joka tuolloin sisälsi 10 000 ainetta) koneluettavaan muotoon.

Mukaan lisättiin vielä muun muassa PubChem-rakennedatata sekä CLP-luokitus- ja merkintätietoja. Kokonaisuus siirrettiin koneoppimisen algoritmien käsittelyyn.

Nyt ei tarkasteltu kahden samankaltaisen tai pienen kemikaaliryhmän rakenteen ja biologisen aktiivisuuden samankaltaisuutta, kuten perinteisessä QSAR (*quantitative structure activity relationship*) -mallinnuksessa. Sen sijaan mallinnettiin noin 10 miljoonan rinnakkaisen yhdisteen rakenteen ja

kaiken niihin liittyvän vertailukelpoisen vaaraominaisuusdatan keskinäistä verkkoa.

Aineiden keskinäisten 50 triljoonan vertailuarvon laskemiseen käytettiin Amazonin pilvilaskentapalvelua.

Ennennäkemättömän laajan ja tarkkan kokonaiskuvan aineiden toksisuudesta julkaisi kesällä *Toxicological Sciences* -lehti. Tulosten perusteella mallilla on mahdollista tehdä automatisoidusti ”eläinkokeita tarkempia” korkean luotettavuustason ennusteita vielä testaamattomien kemikaalien akuutista myrkyllisyydestä.

Paradigman muutos

Hartungin ryhmän urauurtavien tulosten myötä voidaan puhua jopa paradigman muutoksesta, jota voi verrata viime vuosina testattuihin tekoälyn ohjaamiin autoihin.

Autot ovat olleet osallisina joissakin kuolonkolareissa, minkä vuoksi on vaadittu niiden käyttöönoton hidastamista ja rajaamista.

Tällöin jää kuitenkin huomaamatta, että ihmiskuljettajatkin ovat erehtyväisiä ja että tieliikenne vie joka vuosi yli miljoona henkeä. Tekoäly voi muutamassa vuodessa kehittyä paremmaksi kuskiksi kuin ihminen.

Toksikologiassa on pidetty laskennallisia menetelmiä toissijaisina ja vain eläinkokeiden täydentäjinä.

Vähemmälle huomiolle on jäänyt, että myös koe-eläintutkimus on erehtyväistä, eivätkä sen tulokset ole – eläinten luonnollisen vaihtelun takia – täydellisesti toistettavissa. Näin on, vaikka kokeita tekevät ammattilaiset hyvän laboratoriotähtäyksen mukaisesti.

Kun data on riittävän iso, tekoälyn tekemä toksisuusennuste voi tulevaisuudessa olla tarkempi ja sensitiivisempi kuin eläinkokeilla tuotettu.

Hartungin RASAR-menetelmää (*read-across structure activity relationship*) ei ole vielä hyväksytty hallinnol-

liseen käyttöön. OECD-tason hyväksyntään voi kulua useita vuosia, mutta kun se saadaan, toksikologista testausta tehdään varmasti enenevässä määrin myös laskennallisesti.

Echan laskennallisen arvioinnin päällikkö **Mike Rasenberg** kehuu *Nature*-lehdessä menetelmää hyväksi aloitteeksi, jossa on kuitenkin vielä kehitettävää. ”Kukaan ei kannata eläinkokeita, mutta emme toistaiseksi pysty tekemään kaikkia toksisuustestejä tietokoneella”, hän toteaa.

Selvää onkin, että RASAR toimii toistaiseksi lähinnä välittömän toksisuuden testauksessa. Kun tutkitaan monimutkaisempia asioita, kuten aineiden metaboloitumista, pitkäaikaisia toksisuutta tai pitkäaikaisvaikutuksia hormonitoimintaan, eläinkokeille ei vielä ole kunnan vaihtoehtoja.

Viheliäinen ongelma

Professori **Barbara Demeneix** esitteli Helsinki Chemicals Forumissa tekoälyllekin ylivoimaisen haasteen, niin sanotun viheliäisen vaikean ongelman. Kuinka tunnistaa ja säännellä aivojen kehitykseen vaikuttavia hormonihäiriköjä? Tätä voidaan ratkoa tekoälymenetelmillä vasta tulevaisuudessa.

Toistaiseksi häiriköjen tunnistaminen tapahtuu kemikaaliviraston ja elintarvikevirasto Efsan uuden ohjeistuksen mukaan kolmiportaisesti.

Ensimmäinen porras on osoittaa haittavaikutus muutoin terveessä yksilössä tai tämän jälkeläisessä.

Toiseksi on osoitettava arvioinnin kohteella olevalla vierasaineella todennettu hormonitoimintaa häiritsevä vaikutus.

Kolmanneksi tulee osoittaa kahden edellisen syy-seuraussuhde eli se, että juuri kyseisen vierasaineen hormonitoimintaa häiritsevä vaikutus on syytä havaittuun haittaan.

Kriteeristö tekee vaadittavan tutkimusnäytön keräämisen vähintäänkin

Aivojen kehitykseen vaikuttavien hormoni-häirikköjen tunnistaminen on professori Barbara Demeneix'n mukaan erittäin vaikeaa. "Ihminen altistuu yhtä aikaa kymmenille yhdisteille, joista monet siirtyvät istukan kautta äidiltä sikiölle", tutkija toteaa.



haastavaksi. Demeneix'n mukaan ihminen ei altistu pelkästään yhdelle vierasaineelle vaan kymmenille yhdisteille, joista monet siirtyvät istukan kautta äidiltä sikiölle.

Lisähaaste on, että aivojen kehitystä keskeisesti sääteleviä kilpirauhashormonitasoja ei pystytä mittaamaan elävistä aivoista.

Se on kuitenkin todistettu, että äidin pienikin kilpirauhashormonin puutos-tila voi aiheuttaa sikiön aivoissa merkittävää, pysyvää älykkyyssosamäärän laskua. Kiinassa vuonna 2010 tehdyssä tutkimuksessa lasku oli 10 pistettä verrokkiarvoista. Sisilialainen tutkimus vuodelta 2004 kertoo jopa 18 pisteen pudotuksesta.

Vaikutusmekanismin löysi professori **Tom Zoellerin** ryhmä. Kun äidin maksa poistaa verestä hormonihäirikköyhdisteitä, se polttaa samalla pois kilpirauhashormonia.

Kilpirauhashormonin tekee alltiik-si hormonihäiriköille sen kahdesta feynyylirenkasta koostuva rakenne. Rakenteellisesti kilpirauhashormonin kaltaiseen hormonihäirikköön kiinnittykin aivojen kehityksessä välttämättömän jodin sijaan bromia, fluoria tai klooria.

On olemassa joukko hyvin tunnet-

Helsinki Chemicals Forum

- Järjestettiin 10. kerran Helsingissä 14.–15. kesäkuuta 2018.
- Keräsi yhteen noin 200 kemikaaliturvallisuuden asiantuntijaa 37 maasta.
- Seuraava foorumi pidetään 23.–24. toukokuuta 2019.

tuja hormonihäirikköjä, kuten tietyt polybromatut bifenyylit ja perfluoratut bifenyylit.

Hyvin tunnettujen polykloorattujen bifenyyliden käyttöä rajoitettiin voimakkaasti vuoden 2001 Tukholman sopimuksessa. Vanhoja pefluorattuja aineita ja hiljattain säänneltyjä ftalaattilaatuja on korvattu uudemmilla, ja monista klooratuista torjunta-aineista ollaan luopumassa.

Hyvin tunnettuja aineita yhdistää se, että ne ovat olleet markkinoilla pitkään. Niitä on siis ehditty valmistaa ja myös tutkia jo vuosikymmeniä. Aiemmin suurina määrinä tuotettuja, laajalle levinneitä ja usein hyvin pysyviä yhdisteitä löytyy pieninä määrinä verestä suurelta osalta maailman väestöstä.

Vaikka osaa yhdisteistä on siis tutkittu paljon, arvioiden mukaan vain noin viisi prosenttia kaikista mahdollisista hormonihäirikköistä tunnetaan sääntelyyn vaadittavalla tarkkuudella.

Laajat vaikutukset

Mutta onko tällä viheliäisen vaikealla ongelmalla merkitystä tiedeyhteisön ulkopuolella? Mahdollisesti paljonkin.

Älykkyystudkija, professori **James Flynnin** mukaan nimetty Flynn-ilmiö tarkoittaa havaintoa, joka tehtiin viime vuosisadan laajoista väestötutkimuksista. Älykkyyssosamäärät nousivat tasanaisesti noin kolme pistettä vuosikymmenessä, kiitos muun muassa parantuneen ravitsemuksen, terveydenhuollon ja koulutuksen.

Kun ympäristökijät ovat saaneet älykkyyssosamäärän nousemaan, eivätkö ne voisi toimia myös päinvastaiseen suuntaan?

Näin on saattanut jo käydä.

Väestön älykkyyssosamäärän kasvu näyttää useassa maassa pysähtyneen ja kääntyneen laskuun. Tutkijat puhuvat negatiivisesta Flynn-ilmiöstä.

Suomessa tehdään kaikille varusmiehille niin sanottu Puolustusvoimien pe-

» » »



Matias Löytyniemi

Helsinki Chemicals Forum tarjoaa alan osaajille ja päättäjille vuosittaisen tilaisuuden tiedonvaihtoon ja myös epävirallisiin keskusteluihin.

KOMMENTTI

Jotain tarttis tehdä

Jos emme halua, että seuraavat sukupolvet taantuvat älykkyydeltään, niin jotakin asialle olisi tehtävä.

Tekoölyn hyödyntämiselle viheläisen vaikeiden ongelmien ratkaisemisessa näyttää olevan sekä kysyntää että enenevässä määrin myös tarjontaa. Puhutaan erilaisten laskennallisten mallien ekosysteemistä tai tuttavallisemmin eläintarhasta.

Euroopassa menetelmien kehitystä tukee ja arvioi Italiassa toimiva EURL-ECVAM-laboratorio (European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing).

Laboratoriolla on Horisontti 2020 -rahoitusta kemikaalien neurotoksisuuden tutkimusmenetelmien kehittämiseen, hormonihäiriköjen seulontamenetelmiin sekä kemikaalien yhteisvaikutusten arviointiin.

On hienoa, että EU:ssa on tuotettu maailman parasta kemikaalien vaaraominaisuusdataa, sillä koneoppimisen tulokset ovat vain niin

luotettavia kuin sille syötetty data.

Trash in, trash out: jos tekoälylle annettu data on virheellistä tai mallin pohjana oleva kemia on ymmärretty väärin, tuloksiin ei ole luottamista. Reach-rekisteröintien päivittämistä kannattaa siksi jatkaa.

Echa julkistaa seuraavan konelettavan päivityksen tietokannastaan tutkimuskäyttöön vuoden 2019 jälkimmäisellä puoliskolla.

Huomattavaa kuitenkin on, että vaikka tämän jutun keskeinen data on peräisin kemikaalivirastolta Helsingistä, tekoölyyn perustuva läpimurto tehtiin Bostonissa, ja hormonihäiriköiden kustannusarvio EU:lle koostettiin New Yorkissa.

Myös Euroopalta pitää löytyä kykyä ja resursseja tarttua näihin isoihin haasteisiin ja viedä tekoälyä eteenpäin uusille käymättömille korpimaille.

Riku Rinta-Jouppi

» » »

ruskoe, jonka kuviotesti, numerotesti ja sanatesti mittaavat kolmea osa-aluetta.

Kun tutkijat kävivät läpi yli 400 000 koetta käsittävän aineiston, he havaitsivat, että tulokset ovat heikentyneet taasisesti ainakin 20 viime vuotta. Yhden sukupolven aikana älykkyydosamäärissä on tapahtunut 6–7 pisteen menetys.

Vastaava pudotus on havaittu standardoiduissa testeissä myös ruotsalaisilla, norjalaisilla ja tanskalaisilla varusmiehillä sekä teini-ikäisillä briteillä.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism-lehti julkaisi ja *Lancet*-lehti arvioi vuonna 2016 professori **Leonardo Trasanden** koostaman tutkimuksen. Tutkimus päättyi arvioon, että hormonihäiriköihin linkittyvät aivojen kehityshäiriöt ovat EU-tasolla johtaneet 14 miljoonan älykkyydosamääräpisteen vuotuiseseen menetykseen.

Kun katsotaan älykkyydosamäärän laskusta johtuvaa potentiaalinen menetystä ja autismikirjon lisääntyneitä häiriöitä kokonaisuutena, hormonihäiriöt aiheuttavat EU:lle 132 miljardin euron vuotuiset menetykset.

Summa vastaa suunnilleen yhtä prosenttia EU-maiden bruttokansantuotteesta – tai EU:n koko vuotuista budjettia. Yhdysvalloissa hormonihäiriköiden haittavaikutukset tulevat vielä kaksi kertaa kalliimmiksi.

Trasanden tutkimuksen mukaan noin kolme neljännestä hormonihäirikökustannuksista muodostuu torjunta-aineiden vaikutuksista. Lopusta vastaavat lähinnä muovin pehmittimet, palontorjunta-aineet ja joukko muita aineita, joiden hormonihäiriköominaisuuksia ei ole vielä pystytty arvioimaan.

Tutkimuksen pohjalta näyttää perustellulta, että hormonihäirikökriteeristö laadittiin ensin torjunta-aineiden ja biosidien arviointia varten. Jatkossa sitä on tarkoitus laajentaa kosmetiikkaan, leluihin ja elintarvikekontaktimateriaaleihin.

Arvostelua Trasanden tutkimus on saanut siitä, että se arvioi hormonihäirikövaikutuksia aineilta, joita ei kansainvälisesti hyväksytyn arviointikriteeristön puuttumisen takia ole vielä hallinnollisesti säännelty hormonihäiriköinä.

EU:ssa on nyt kriteeristö. □

Kirjoittaja on kemikaalisääntelyalan palveluyrityksen REACHLaw Oy:n perustaja ja osakas. riku.rinta-jouppi@reachlaw.fi