

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ JULKAISTAVAKSI NETISSÄ: Tiivistelmä 21-2019

Hankkeen nimi	Uusien lääkeaihioiden toksikologisten ominaisuuksien selvittäminen eri eläinlajeilla		
Hankeluvan kesto	3 vuotta		
Avainsanat (enintään 5)	Toksikologia, lääkeainetutkimus, toksikokinetiikka		
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä	<u>Ei</u>
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	<u>Kyllä</u>	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	<u>Kyllä</u>	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Kyllä	<u>Ei</u>
	Lajien säilyttäminen	Kyllä	<u>Ei</u>
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus	Kyllä	<u>Ei</u>
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Kyllä	<u>Ei</u>
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Kyllä	<u>Ei</u>
Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Hankkeen avulla pyritään kehittämään ja valitsemaan tehokkaita ja turvallisia lääkeaineita eri terapia-alueille. Viranomaisohjeistojen mukaan ihmiselle kehitettävien lääkkeiden turvallisuus on osoitettava vähintään kahdella nisäkäslajilla: yhdellä jyrsijälajilla ja yhdellä soveltuvalla ei-jyrsijälajilla. Eläinlääkkeiden turvallisuus tulee osoittaa kohde-eläinlajilla ja käyttäjäturvallisuus (ihmisturvallisuus) kahdella soveltuvalla lajilla. Hankkeessa kuvatuilla toimenpiteillä pyritään löytämään soveltuvat eläinlajit sekä annokset viranomaisohjeistoissa kuvatuille ja edellytettäville toksisuustutkimuksille.		
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	Useiden sairauksien kohdalla on tarve kehittää uusia, teholtaan ja turvallisuudeltaan parempia lääkeaineita. Kyseessä oleva hanke edesauttaa uusien lääkehoitojen kehittämistä näihin sairauksiin.		
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Rotta 1200, hiiri 1200, koira 100, minisika 60 eläintä		
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Eläimille aiheutuu haittaa annosteluista ja veri- ja muiden kudospäätteiden otosta sekä virtsanäytteiden keräyksestä metaboliakammiossa. Tutkittavan lääkeaineen aiheuttamia haittoja ei voida täysin ennakoida, koska pääsääntöisesti tutkittavat aineet ovat uusia ja niitä on annosteltu eläimille melko vähän ja annokset ovat olleet edeltävissä tutkimuksissa yleensä pienempiä kuin alustavissa toksisuuskokeissa. Tavallisimpia lääkeaineiden aiheuttamia haittoja ovat esim. pahoinvointi, vapina ja muut liikekoordinaation häiriöt tai		

	<p>ruuan kulutuksen ja painonkehityksen muutokset. Eläimet lopetetaan viimeisen toimenpiteen päättyessä.</p> <p>Vakavuusluokat: kohtalainen</p>
<p>3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs</p>	
<p>1. Korvaaminen - Replacement</p> <p>Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?</p>	<p>Lääkkeen myyntiluvan saamista ohjaavat viranomaisohjeistot edellyttävät eläinten käyttämistä lääkkeen turvallisuuden osoittamisessa. Hankkeen tutkimuksilla selvitetään tutkimuslääkkeen aiheuttamia toksikologisia vaikutuksia sekä kartoitetaan lääkeaineen toksikokineettista profiilia. Nämä tiedot ovat välttämättömiä, jotta lääkemolekyylin kehitystä voidaan jatkaa viranomaisvaatimusten mukaisilla regulatorisilla toksisuustutkimuksilla.</p> <p>In vitro tutkimuksia tehdään erittäin paljon ennen eläintutkimuksia. Tutkimuksissa todennäköisesti eläimissä runsaasti haittoja aiheuttavat molekyylit saadaan karsittua, ja mahdollisia haittoja tunnistettua, jo ennen eläintutkimuksia. In vitro tutkimuksia käytetään myös yksittäisten haittavaikutusten vaikutusmekanismien selvittämisessä, mutta niillä ei voida kokonaan korvata viranomaisvaatimusten ohjeistamia eläintutkimuksia.</p>
<p>2. Vähentäminen - Reduction</p> <p>Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>Hankkeessa kuvatut viranomaistutkimusten esitutkimukset vähentävät tarvittavien, isoilla eläinmäärillä tehtävien viranomaistutkimusten määrää ja parantavat tehtävien viranomaistutkimusten laatua ja luotettavuutta vähentäen näin tarvittavien eläinten kokonaismäärää. Ensimmäisissä uudella molekyylillä tehtävissä toksisuuskokeissa eläimiä otetaan annosryhmiin vain muutama (jyrsijöitä annosryhmässä on minimissään kaksi, koiria ja minisikoja yksi kumpaakin sukupuolta), mutta jos tutkittavasta lääkeaineperheestä on vain vähän aikaisempaa tietoa, voidaan ryhmien kokoa joutua kasvattaman (jyrsijöitä maksimissaan 6 kumpaakin sukupuolta sekä lisäksi erilliset eläimet toksikokineettisiä näytteitä varten, koiria ja minisikoja kolme kumpaakin sukupuolta). Usein annosryhmien määrien tarve ensimmäisessä alustavassa toksisuustutkimuksessa selviää vasta tutkimuksen kuluessa. Annostelu on mahdollista aloittaa vain yhdellä annoksella ja tulosten perusteella päätetään lisäännostosten tarve. Koirilla ja minisioilla annostelu voidaan suorittaa myös siten, että annetaan lyhyt annostelujakso ja mikäli eläin sietää annosta hyvin, annosta nostetaan joko välittömästi tai lyhyen puhdistumisen jälkeen. Näin tutkimukseen tarvittavaa eläinmäärää on mahdollista pienentää.</p>
<p>3. Parantaminen - Refinement</p> <p>a) Perusteet eläinlajin valinnalle.</p> <p>b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta?</p>	<p>a) Viranomaisohjeistojen mukaan ihmiselle kehitettävien lääkkeiden turvallisuus on osoitettava vähintään kahdella nisäkäslajilla: yhdellä jyrsijälajilla ja yhdellä soveltuvalla ei-jyrsijälajilla. Rotta, hiiri ja koira ovat paljon käytettyjä lajeja toksisuustutkimuksessa ja niistä on kerätty paljon luotettavaa historiallista tutkimustietoa. Minisika on vähemmän käytetty laji, mutta siitäkin alkaa olla kertynyt jo</p>

<p>c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?</p>	<p>riittävästi historiallista taustatietoa. Käytettävät lajit valitaan aina kuitenkin tapauskohtaisesti huolellisten esiselvitysten pohjalta. Koirille kehitettävät lääkkeet tulee tutkia koirissa.</p> <p>b) Rotta, hiiri ja koira ovat yleisesti käytettyjä eläimiä toksisuuskokeissa ja niistä on paljon taustatietoa (esim. veren kuvan normaalit vaihtelurajat ja histopatologisia löydöksiä lääkeaineiden vaikutuksesta tai ilman lääkintää ja muutosten palautuvuudesta tai haitoista). Minisikaa käytetään silloin, kun se on esiselvitysten perusteella koira paremmin soveltuva laji.</p> <p>c) Eläimillä on akklimatisaatioaika vallitseviin olosuhteisiin ennen tutkimusten aloittamista. Koirat ja siat totutetaan uusiin toimenpiteisiin (esim. EKG, verinäytteenotto). Eläimiä tarkkaillaan päivittäin huolellisesti ja mm. painoa ja ruuankulutusta seurataan. Mikäli tutkimuksissa ilmenee yllättäviä kohtalaisia oireita tai mitään vakavia oireita, annostelu lopetetaan ennenaikaisesti tai väliaikaisesti, annosta pienennetään tai eläin lopetetaan viipymättä.</p>		
<p>ELLA täyttää: Tehdäänkö hankkeesta takautuva arviointi?</p>	<p>KYLLÄ</p>	<p>EI</p>	<p>Takautuva arviointi tehdään hankkeen päättymisen jälkeen. Hakijan on toimitettava tiedot arviointia varten 3 kuukauden kuluessa päättymisestä. Arviointi tehdään 6 kuukauden kuluessa tietojen toimittamisesta ja tulokset lisätään yleistajuiseen tiivistelmään.</p>
		<p>X</p>	

<p>YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ JULKAISTAVAKSI NETISSÄ: Tiivistelmä 22-2019</p>			
<p>Hankkeen nimi</p>	<p>Kloriditransporttereiden rooli hermosolujen kehityksessä, plastisiteetissa ja sairaudessa</p>		
<p>Hankeluvan kesto</p>	<p>3 vuotta</p>		
<p>Avainsanat (enintään 5)</p>	<p>varhaisiän stressi, neuropsykiatriset häiriöt, synaptinen transmissio, synaptinen plastisuus, limbinen järjestelmä</p>		
<p>Hankkeen tarkoitus</p>	<p>Perustutkimus</p>	<p>Kyllä</p>	<p>Ei</p>
	<p>Translaatio- tai soveltava tutkimus</p>	<p>Kyllä</p>	<p>Ei</p>
	<p>Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto</p>	<p>Kyllä</p>	<p>Ei</p>
	<p>Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi</p>	<p>Kyllä</p>	<p>Ei</p>
	<p>Lajien säilyttäminen</p>	<p>Kyllä</p>	<p>Ei</p>
	<p>Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus</p>	<p>Kyllä</p>	<p>Ei</p>
	<p>Oikeuslääketieteelliset tutkimukset</p>	<p>Kyllä</p>	<p>Ei</p>
	<p>Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito</p>	<p>Kyllä</p>	<p>Ei</p>

<p>Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)</p>	<p>Kloridin kuljetusmekanismit ovat tärkeitä monen solussa tapahtuvan prosessin kannalta, kuten kehityksen ja hermosolujen kypsymisen aikana. Tässä hankkeessa tutkitaan kationi-kloriditransporttereiden (KCC2) roolia hermosolujen kehityksessä, plastisiteetissa ja vauriossa. Tutkimus kohdistuu erityisesti yhden kuljettimen, KCC2:n, kehityksenaikaiseen säätelyyn ja siitä riippuvaan GABAergiseen transmissioon ja selvittää KCC2:n säätelyn molekyyllitasoisia mekanismeja. KCC2 on ensimmäinen tiedossa oleva proteiini, joka synkronisoi GABAergisen ja glutamatergisen systeemin kehitystä hermosoluissa. Tutkimuksessa käytetään geenimuunneltuja hiiriä.</p>
<p>Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)</p>	<p>Tutkimuksen tulokset tuovat uutta tietoa keskushermoston kehityksen perusmekanismeista, mutta myös auttavat ymmärtämään useiden lapsuusaikana kehittyvien keskushermostosairauksien syntymekanismeja. Keskushermoston toiminnalliset häiriöt on liitetty useisiin neuropsykiatrisiin sairauksiin sekä mm. epilepsiaan. Tulokset edesauttavat keskushermostosairauksien kohdennettujen hoitomuotojen kehitystyötä.</p>
<p>Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät</p>	<p>Rotta 600, hiiri 500 eläintä</p>
<p>Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä</p>	<p>Eläimille koituu haittaa kirurgioista ja lääkeaineiden annostelusta. Haittaa aiheutuu myös kohdekudokseen muodostuvasta syöpäkasvaimesta ja etäpesäkkeistä. Kaikki eläimet lopetetaan kokeen lopussa.</p> <p>Vakavuusluokat: kohtalainen</p>
<p>3R-menettelmien soveltaminen - Application of the 3Rs</p>	
<p>1. Korvaaminen - Replacement</p> <p>Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?</p>	<p>1. Replacement</p> <p>Korvaavia in vitro - menetelmiä käytetään aina kun tämä on tutkimusongelman kannalta mahdollista. Koska tutkimuksemme lopullinen päämäärä on ihmisen neurologisten sairauksien patofysiologian ja hoitomahdollisuuksien selvittäminen, joudumme käyttämään malleja, jotka ovat mahdollisimman lähellä ihmistä. Sen takia tutkimuksemme eivät sovi eläimet joiden kehitystaso on alempi. Menetelmillä jotka eivät edellytä eläinten käyttöä ei voi tutkia kudosvuorovaikutuksia.</p>
<p>2. Vähentäminen - Reduction</p> <p>Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>2. Reduction</p> <p>Eläinten määrän minimoimiseksi kaikki käytettävät kokeelliset manipulaatiot (lääkeaineiden vaikutukset sekä virusvälitteiseen geenisiirtoon käytettävät konstruktit) testataan ensin soluviljelmissä tai akuutisti eristetyissä kudospereparaateissa. Näiden alustavien</p>

	<p>kokeiden perusteella eläinkokeisiin valitaan ainoastaan tutkimuksen kannalta oleelliset koeasetelmat.</p> <p>Kokeita suunniteltaessa pyritään minimoimaan kontrollieläinten määrää mm. käyttämällä samaa kontrolliryhmää vertailukohteena useammalle eri testiryhmälle aina kun tämä on tutkimuksen kannalta mahdollista.</p> <p>Kokeet suorittaa ammattitaitoinen henkilökunta tai tutkijat. Täten pyritään varmistamaan kokeiden onnistuminen suunnitellulla tavalla toistokertojen minimoimiseksi.</p>					
<p>3. Parantaminen - Refinement</p> <p>a) Perusteet eläinlajin valinnalle.</p> <p>b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta?</p> <p>c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?</p>	<p>3. Refinement</p> <p>Hermosolujen ja hermoverkkojen toimintaa on tutkittu laajasti rotilla ja hiirillä. Tämä olemassa oleva tieto edesauttaa kokeiden suunnittelua ja vähentää tarvittavien eläinkokeiden määrää. Varhaisiän stressimallin on havaittu toimivan rotilla paremmin kuin hiirillä. Lisäksi rotta on kooltaan hiirtä suurempi, mikä helpottaa <i>in vivo</i>- virusinjektioiden onnistumisprosenttia.</p> <p>Eläimille aiheutettu kipu ja haitta pyritään minimoimaan käyttämällä anestesiaa ja analgesiaa, varmistamalla eläimen hyvinvointi kokeen aikana (esim. lämpöpatjojen käyttö). Manipulaatiot <i>in vivo</i> pyritään kohdentamaan vain tietyille aivoalueelle ja pieneen määrään hermosoluja, jolloin vaikutus eläinten hyvinvointiin on minimaalinen.</p>					
<p>ELLA täyttää: Tehdäänkö hankkeesta takautuva arviointi?</p>	<table border="1"> <tr> <td>KYLLÄ</td> <td>Ei</td> <td rowspan="2">Takautuva arviointi tehdään hankkeen päättymisen jälkeen. Hakijan on toimitettava tiedot arviointia varten 3 kuukauden kuluessa päättymisestä. Arviointi tehdään 6 kuukauden kuluessa tietojen toimittamisesta ja tulokset lisätään yleistajuiseen tiivistelmään.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>X</td> </tr> </table>	KYLLÄ	Ei	Takautuva arviointi tehdään hankkeen päättymisen jälkeen. Hakijan on toimitettava tiedot arviointia varten 3 kuukauden kuluessa päättymisestä. Arviointi tehdään 6 kuukauden kuluessa tietojen toimittamisesta ja tulokset lisätään yleistajuiseen tiivistelmään.		X
KYLLÄ	Ei	Takautuva arviointi tehdään hankkeen päättymisen jälkeen. Hakijan on toimitettava tiedot arviointia varten 3 kuukauden kuluessa päättymisestä. Arviointi tehdään 6 kuukauden kuluessa tietojen toimittamisesta ja tulokset lisätään yleistajuiseen tiivistelmään.				
	X					

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ JULKAISTAVAKSI NETISSÄ: Tiivistelmä 23-2019			
Hankkeen nimi	Hippokampuksen muistitoiminnot		
Hankeluvan kesto	3 vuotta		
Avainsanat (enintään 5)	Dentate, hippokampus, muisti, oppiminen		
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	<u>Kyllä</u>	Ei
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Kyllä	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Kyllä	Ei
	Lajien säilyttäminen	Kyllä	Ei

	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus	Kyllä	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Kyllä	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Kyllä	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Hippokampus on aivojen osa, joka käsittelee erityisesti paikkatietoa muodostaen ympäristöstä hermostollisia karttoja. Hippokampuksen vauriot vaikeuttavat paitsi paikka- niin myös ajallisen tiedon käsittelyä johtaen monenlaisiin oppimisen ja muistin ongelmiin. On epäselvää mikä on varsinkin hippokampuksen dentate gyruksen rooli muistissa ja oppimisessa. Tässä hankkeessa tutkitaan, mikä dentaten rooli on normaalissa oppimisessa ja muistitoiminnoissa sekä miten nämä toiminnat ovat häiriintyneet Alzheimerin patologiaa mallintavilla hiirillä.		
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	Tulokset auttavat ymmärtämään paremmin hippokampuksen toimintaa ja sen häiriöitä. Ennen pitkää tulokset voidaan testata myös ihmisillä ja lopulta niitä voidaan soveltaa oppimisen optimointiin terveissä ja sairaissa aivoissa. Tieto voi auttaa myös esimerkiksi erilaisten muistisairauksien hoidon kehittämisessä.		
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Rotta 260, hiiri 620 eläintä		
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Osa Alzheimerin taudin mallihiiristä saa epileptisiä kohtauksia. Haittaa aiheutuu myös implanttien kirurgisesta asennuksesta, tutkittavien aineiden annostelusta, säteilytyksestä ja aivojen sähköisestä stimulaatiosta. Näistä kaikista toimenpiteistä voi aiheuta eläimelle lieviä sivuvaikutuksia, jotka kumminkin ovat ajallisesti hyvin rajallisia. Lisäksi osa eläimistä suorittaa käyttäytymistehtäviä, jossa motivaattorina voidaan käyttää lievää paastoa. Eläimet lopetetaan kokeen päätyttyä. Vakavuusluokat: Kohtalainen		
3R-menettelmien soveltaminen - Application of the 3Rs			
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	Valitettavasti tämäntyyppisiä kokeita, joissa tarkastellaan kontrolloidusti ja kokeellisin menetelmin aivotoimintaa, ei voida vielä tehdä ilman eläimiä. Kehittyneiden nisäkkäiden käyttö on perusteltua, jotta tulokset voidaan rinnastaa myös ihmisen aivojen toimintaan.		
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Kukin osakoe tehdään muutaman eläimen erissä, joiden koko määräytyy kokemukseen ja aikaisempaan tilastolliseen analyysiin perustuvan arvion pohjalta. Tällöin eläinten määrä saadaan minimoitua, kun nähdään heti, onko tarve muuttaa suunnitelmaa, riittääkö yksi erä eläimiä vai kerätäänkö mahdollisesti lisää aineistoa.		

<p>3. Parantaminen - Refinement</p> <p>a) Perusteet eläinlajin valinnalle.</p> <p>b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta?</p> <p>c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?</p>	<p>A ja b) Käytettävät hiiret ja rotat soveltuvat ko. tutkimukseen parhaiten Rottien käyttöä puoltaa aikaisemmat tutkimuksemme, jotka olemme suorittaneet ko. lajilla, ja joka aivotoiminnan perusteet raportoitu laajasti. Lisäksi tutkimuksessamme käytämme käyttäytymistestejä, jotka soveltuvat vain rotille. Hiiriä käytämme, koska transgeeniset kannat mahdollistavat tietyn patologian ilmentämisen sekä spesifisten kuvantamis- ja manipulaatio menetelmien käytön kuten kalsiumkuvantamisen ja optogenetiikan. Lisäksi toistaiseksi vain hiirelle voi pystytty tuottamaan geenimuuntelua käyttäen täysin ihmisen Alzheimerin tautia muistuttava amyloidipatologia. APP/PS1 hiiri on yleisesti hyväksytty ja suositeltu mallin taudin prekliiniseen lääkekehitykseen.</p> <p>c) Kivunlievitystä annetaan ennen ja jälkeen leikkauksen. Eläin lopetetaan, jos se ei kivunlievityksestä huolimatta toivu leikkauksesta tai sen terveydentila heikkenee muusta syystä. Kaikki eläinten kanssa työskentelevät koulutetaan tehtäviinsä. Eläimet totutetaan vähitellen ihmisiin ja käsittelyyn, jotta niille aiheutuva negatiivinen stressi saadaan minimoitua. Jyrsijät pidetään mahdollisuuksien mukaan useamman eläimen ryhmissä. Eläimet lopetetaan viivyttämättä kokeen päätyttyä.</p>		
<p>ELLA täyttää: Tehdäänkö hankkeesta takautuva arviointi?</p>	<p>KYLLÄ</p>	<p>Ei</p> <p>X</p>	<p>Takautuva arviointi tehdään hankkeen päättymisen jälkeen. Hakijan on toimitettava tiedot arviointia varten 3 kuukauden kuluessa päättymisestä. Arviointi tehdään 6 kuukauden kuluessa tietojen toimittamisesta ja tulokset lisätään yleistajuiseen tiivistelmään.</p>

<p>YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ JULKAISTAVAKSI NETISSÄ: Tiivistelmä 24-2019</p>			
<p>Hankkeen nimi</p>	<p>Neuropaattisen kivun ja hypoksis-iskeemisen enkefalopatian PET-kuvantaminen</p>		
<p>Hankeluvan kesto</p>	<p>3 vuotta</p>		
<p>Avainsanat (enintään 5)</p>	<p>Neuropaattinen kipu, PET, Xenon, hypotermia, virikkeellistäminen</p>		
<p>Hankkeen tarkoitus</p>	<p>Perustutkimus</p>	<p>Kyllä</p>	<p>Ei</p>
	<p>Translaatio- tai soveltava tutkimus</p>	<p>Kyllä</p>	<p>Ei</p>
	<p>Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto</p>	<p>Kyllä</p>	<p>Ei</p>
	<p>Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi</p>	<p>Kyllä</p>	<p>Ei</p>
	<p>Lajien säilyttäminen</p>	<p>Kyllä</p>	<p>Ei</p>
	<p>Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus</p>	<p>Kyllä</p>	<p>Ei</p>
	<p>Oikeuslääketieteelliset tutkimukset</p>	<p>Kyllä</p>	<p>Ei</p>
	<p>Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito</p>	<p>Kyllä</p>	<p>Ei</p>

<p>Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)</p>	<p>Hypoksis-iskeeminen enkefalopatia (HIE) on vastasyntyneiden hapenpuutostilan tärkein komplikaatio, ja on arvioitu, että noin 25 %:lla selviytyjistä on hermostollisia ongelmia HIE:n seurauksena. Neuropaattisen kivun ja HIE:n mekanismin tunteminen, sekä uusien terapiamuotojen ja lääkkeiden kehittäminen on kliinisesti tärkeä tavoite. Neuropaattinen kipu saa ihmisissä aikaan elämänlaadun heikentymistä, joten kipu itsessään on tärkeä hoidon kohde. Kivun syntyminen mekanismeista ei kuitenkaan tiedetä, eikä tyypillisillä lääkkeillä ole tehoa.</p> <p>Tavoitteemme on kehittää kuvantamistapoja, joilla pystytään tarkemmin havainnoimaan hermostollisia sairauksia. Positroniemissio- tomografia (PET) on molekulaarinen kuvantamistapa, jolla voidaan kajoamatta kuvantaa elävän kehon toimintoja. Viime vuosina on huomattu, että koe-eläinten spontaania liikeaktiivisuutta lisäävä elinympäristön virikkeellistäminen vähentää stressiä ja lisää sosiaalista kehitystä ja on myös tehokas tapa helpottaa hermostollisia oireita. Parantavaa mekanismeista tai pitkän ajan vaikutuksia ei ole vielä kuitenkaan kunnolla tutkittu. Virikkeellistämisen hyötyjen osoittaminen voisi auttaa uusien hoitojen kehittämistä hermostollisiin sairauksiin. Uusien hoitomuotojen kehittämisellä on myös taloudellisia etuja. Kajoamaton kuvantaminen mahdollistaa saman yksilön pitkän seuranta-ajan, jonka kuluessa virikkeellistämisen vaikutusta voidaan tutkia.</p>
<p>Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)</p>	<p>Tavoitteemme on kehittää PET-kuvantamistapoja, joilla pystytään havainnoida neurologisia sairauksia, ja joita voidaan käyttää kliinisessä diagnostiikassa, sekä mahdollisesti lääkkeiden kehityksessä. Lisäksi arvioimme elinympäristön virikkeellistämisen vaikutusta hermostollisia sairauksia mallintavassa rottamallissa (neuropaattinen kipu ja HIE) pitkällä aikavälillä. Tutkimuksen tulokset auttavat kehittämään uusia terapiamuotoja, jotka perustuvat käyttäytymisen stimulaation ja kuntoutumiseen ilman lääkepohjaista hoitoa, sekä ymmärtämään virikkeellistämisen vaikutusten mekanismeja. Pyrimme myös ymmärtämään elinympäristön vaikutusta tutkimustuloksiin.</p>
<p>Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät</p>	<p>Rotta 900 eläintä</p>
<p>Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä</p>	<p>Rotille tehdään neuropaattisen kivun mallissa vasemman raajan iskiashermo ligaatio. Kokeen kuluessa rotille tehdään käyttäytymistestejä, kuvannetaan ja otetaan verinäytteitä. Neuropaattisen kivun mallissa kivulle herkistyminen ilmenee pääasiassa erikseen testattaessa, mutta myös spontaania kipua voi aiheutua noin kuukauden ajan. Kokeen lopussa eläimet lopetetaan.</p> <p>Vastasyntyneiden hapenpuutosmallissa viikon ikäisille rotille aiheutetaan hapenpuute aivoihin kirurgisella (kaulavaltimo sidotaan) operaatiolla ja pitämällä niitä matalassa happipitoisuudessa. Rottia kuvannetaan toistetusti ja tehdään käyttäytymistestejä. Kokeen päätteeksi rotat lopetetaan.</p>

	Vakavuusluokka: kohtalainen, vakava		
3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs			
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	Tutkimuksen tavoitteena on kehittää kuvantamismenetelmiä neurologisille sairauksille, sekä tutkia elinympäristön virikkeellistämisen vaikutuksia eläinten kuntoutumiseen ja stressin lievittämiseen. Koetta ei voi suorittaa ilman eläinmalleja.		
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Käytettävien eläinten määrän arvio perustuu aiempaan kokemukseemme ja viimeaikaisiin tutkimustuloksiin, jossa on toteutettu samankaltaisia tutkimuksia. Ryhmäkoko tarkistetaan joka kokeen alussa, ja varmistetaan, että käytetään pienintä mahdollista eläinmäärää.		
3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?	a) Tutkimuksessa käytetään rottia, koska hermostollisia sairauksia on aikaisemmin kuvattu rotissa rutiininomaisesti PET-kuvantamistekniikalla. b) Hiiren pieni koko vaikeuttaisi PET-kuvien tulkintaa. c) Jos eläimillä havaitaan vakavaa yleiskunnon heikentymistä, ne lopetetaan suositusten mukaisesti.		
ELLA täyttää: Tehdäänkö hankkeesta takautuva arviointi?	KYLLÄ	EI	Takautuva arviointi tehdään hankkeen päättymisen jälkeen. Hakijan on toimitettava tiedot arviointia varten 3 kuukauden kuluessa päättymisestä. Arviointi tehdään 6 kuukauden kuluessa tietojen toimittamisesta ja tulokset lisätään yleistajuiseen tiivistelmään.
	X		

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ JULKAISTAVAKSI NETISSÄ: Tiivistelmä 25-2019			
Hankkeen nimi	Uusien lääkeaineiden farmakokinetiikan ja turvallisuuden tutkiminen		
Hankeluvan kesto	5 vuotta		
Avainsanat (enintään 5)	Toksisuus, akuutti, farmakokinetiikka, turvallisuus		
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä	Ei
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Kyllä	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Kyllä	Ei
	Lajien säilyttäminen	Kyllä	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus	Kyllä	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Kyllä	Ei

	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Kyllä	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	<p>Viranomaiset vaativat turvallisuusarvioinnin kaikista uusista sekä jo käytössä olevista kemikaaleista suojellakseen ihmisiä, eläimiä ja ympäristöä kemikaalien haittavaikutuksilta (REACH) EU:n alueella.</p> <p>Turvallisuusarviot tehdään kemikaalin vaikutuksista saadun aiemman tiedon ja sitä täydentävien ei eläinkokeellisten menetelmien sekä <i>in vitro</i> ja <i>in vivo</i> tehtävien kokeiden tulosten perusteella.</p>		
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	<p>Turvallisuusriskien arvioimiseksi ja käyttöturvamarginaalien määrittämiseksi tietoa tarvitaan kemikaalin haitallisista vaikutuksista kaikkiin elimiin, sen kulkeutumisesta elimistöön eri reittien kautta (iho, ruoansulatuskanava, hengitystiet), sen akuuteista ja pitkäaikaisista vaikutuksista elimistölle sekä kemikaalin hajoamisesta ja poistumisesta elimistöstä. Testien suorittamisesta on olemassa OECD-viranomaisten laatimat ohjeistot eri koejärjestelmille, joita tulee noudattaa.</p>		
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Rotta 3400, hiiri 2900, kaniini 600, marsu 500 eläintä		
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	<p>Eläimille aiheutuu haittaa tutkittavien aineiden annosteluista eri annostelureittejä, verinäytteiden otosta sekä metaboliahäikeissä pitämisestä (virtsan ja ulosteiden keräys). Toksisuustutkimuksissa annostasot valitaan siten, että suurimmalla annoksella saadaan esiin toksisia oireita ja pienin annostaso aiheuttaa korkeintaan lieviä oireita. Suurimmat annostasot saattavat aiheuttaa hyvinvointia vakavastikin haittaavia toksisia oireita ja odottamattomia kuolemia. Iho- ja silmä-ärsytystestit sekä herkistystestit saattavat aiheuttaa eläimelle kipua. Eläimet lopetetaan kokeen päätyessä.</p> <p>Vakavuusluokat: kohtalainen</p>		
3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs			
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	<p>Lääkeaineiden turvallisuuden testaukseen on kehitetty <i>in vitro</i> -menetelmiä, mutta esimerkiksi akuutin ja toistetun toksisuuden testeille ei ole vielä viranomaisten hyväksymiä korvaavia menetelmiä. Akuutti iho- ja silmä-ärsytyskoe tehdään, mikäli aineen pH:n, happamuuden tai emäksisyyden perusteella tai aineista saadun aikaisemman tiedon pohjalta ei voida päätellä sen ärsyttävyyttä tai syövyttävyyttä (<i>in vitro</i>, <i>in vivo</i> ja <i>ex vivo</i> -tutkimukset). Ennen ärsytyskokeita varmistetaan, että koe on perusteltu, eikä eläimille aiheuteta turhaa kärsimystä. Mikäli jokin pohjatiedoista osoittaa, että testiaine on iholle tai silmään annosteltuna ärsyttävä tai syövyttävä, ei edetä tutkimuksissa pidemmälle. Lääkeaineiden farmakokinetiikkaa ei voida luotettavasti tutkia <i>in vitro</i> mm. sydämen ja verenkiertoelimistön toiminnan ja lääkemetabolian entsyymien liiallisen erilaisuuden vuoksi.</p>		

<p>2. Vähentäminen - Reduction</p> <p>Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>Kokeet tehdään aina pienimmällä mahdollisella viranomaisen hyväksymällä määrällä eläimiä. Automatisoitu keräyslaitteisto, jossa käytetään kanyloituja hiiriä, mahdollistaa toistettujen näytteiden keräämisen, mikä vähentää käytettyjen eläinten määrää.</p>		
<p>3. Parantaminen - Refinement</p> <p>a) Perusteet eläinlajin valinnalle.</p> <p>b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta?</p> <p>c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?</p>	<p>a) Viranomaisten vaatimissa turvallisuustesteissä joudutaan käyttämään jyrsijöitä ja muita ei-jyrsijä eläinlajeja. Hiiri, rotta, marsu ja kaniini ovat lajeja, jotka mallintavat hyvin ihmisen fysiologiaa. Niissä voidaan tutkia uusien lääkeaineiden farmakokinetiikkaa, toksisuutta tai aineen iho- tai silmävaikutuksia.</p> <p>b) Eläinmallin valintaan vaikuttaa testiaineen tyyppi ja se, mitä testiä halutaan käyttää.</p> <p>c) Tutkimuksiin liittyy oleellisesti eläinten kliinisten oireiden tarkkailu päivittäin. Pilottitutkimuksella pientä eläinmäärää käyttäen varmistetaan oikea annos varsinaista koetta varten. Korkein annostaso valitaan siten, että kudostasolla saadaan osoitetuksi toksisuutta osoittavia muutoksia, joiden ei kuitenkaan oleteta aiheuttavan eläimissä vakavia ja kuolemaan johtavia kliinisiä oireita. Suurimmalla testiaineannoksella korkeintaan 10% eläimistä saa sairastua vakavasti. Nämä eläimet lopetetaan kesken kokeen (humane end point). Lopetuspiste ei ole eläimen kuolema, vaan jo kliinisten oireiden (painonlasku, piloerektio tms.) havaitseminen riittää tavoitteen saavuttamiseen. Iho- ja silmä-ärsytyskokeissa on ohjeistoissa kerrottu, mitä tutkimustietoa testiaineesta pitää olla, ennen kuin siirrytään eläinkokeisiin. Päivitetystä OECD 405 - ohjeistossa kehoitetaan systeemisten ja paikallisten kipulääkkeiden käyttöä silmätutkimuksissa, jos viranomaiset vaativat eläinmallin käyttöä aineen turvallisuuden varmistamiseksi.</p>		
<p>ELLA täyttää: Tehdäänkö hankkeesta takautuva arviointi?</p>	<p>KYLLÄ</p>	<p>EI</p>	<p>Takautuva arviointi tehdään hankkeen päättymisen jälkeen. Hakijan on toimitettava tiedot arviointia varten 3 kuukauden kuluessa päättymisestä. Arviointi tehdään 6 kuukauden kuluessa tietojen toimittamisesta ja tulokset lisätään yleistajuiseen tiivistelmään.</p>

<p>YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ JULKAISTAVAKSI NETISSÄ: Tiivistelmä 26-2019</p>	
<p>Hankkeen nimi</p>	<p>Uusien lääkeaineiden tehon tutkiminen jyrsijöiden liikehäiriösairausmalleissa</p>
<p>Hankeluvan kesto</p>	<p>3 vuotta</p>
<p>Avainsanat (enintään 5)</p>	<p>Parkinsonin tauti, uusi lääkehoito</p>

Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä	<u>Ei</u>
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	<u>Kyllä</u>	<u>Ei</u>
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Kyllä	<u>Ei</u>
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Kyllä	<u>Ei</u>
	Lajien säilyttäminen	Kyllä	<u>Ei</u>
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus	Kyllä	<u>Ei</u>
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Kyllä	<u>Ei</u>
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Kyllä	<u>Ei</u>
Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Tavoitteena on uusien lääkkeiden kehittäminen liikehäiriösaikautusten, kuten Parkinsonin taudin hoitoon. Hankkeessa selvitetään kehitteillä olevan lääkeaineen teho eläinmallissa, jonka perusteella arvioidaan, toimiiko lääkeaine potilaissa ja päätetään viedäänkö lääkeaine kliinisiin tutkimuksiin.		
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	<p>Ikääntyvän väestön liikesairauksien hoito on kansantaloudellisesti tärkeää, ja tehokas hoito vähentää mm. potilaiden laitostumista. Parkinsonin taudin pääasiallinen hoito on levodopahoito, joka hoitaa taudin oireita, mutta ei sen syytä, eikä se pysäytä taudin etenemistä. Pitkäaikaisessa levodopahoidossa on myös puutteita – potilaille kehittyy vakavia haittavaikutuksia (pakkoliikkeet), ja sairauden edetessä levodopan teho heikkenee ja taudin oireet palaavat. Nykyisen hoidon lisäksi tarvitaan muita tehokkaita lääkehoitoja, joilla levodopahoidon puutteita ehkäistään tai hoidetaan. Parkinsonin tauti tarvitsee myös aivan uudenlaisia lääkehoitoja, joilla taudin etenemistä voidaan hidastaa tai jopa pysäyttää. Motoristen oireiden lisäksi Parkinsonin tauti johtaa moniin ei-motorisiin oireisiin, kuten masennukseen, univaikeuksiin, kognitiivisiin oireisiin ja ruoansulatuskanavan oireisiin. Nämä oireet voivat huonontaa toimintakykyä yhtä usein kuin taudin klassiset motoriset oireet, mutta niiden hoito yhä on puutteellista.</p> <p>Hankkeessa etsitään Parkinsonin tautiin uusia hoitomuotoja, joilla voitaisiin sekä hoitaa sairauden oireita (motoriset ja ei-motoriset) että hidastaa tai estää sen etenemistä.</p>		
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Rotta 1800, hiiri: 1800 eläintä		
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Eläimille aiheutuu haittaa hermosolujen tuhoamisesta kirurgisella toimenpiteellä (dopamiiniradasto tuhotaan toksiinilla, kemiallinen tai biologinen toksiini). Eläimille tehdään myös toistuvia lääkeaineannosteluja, otetaan verinäytteitä ja tehdään motoriikkaa mittavia testejä. Kokeen loputtua eläimet lopetetaan.		

	Vakavuusluokat: Kohtalainen		
3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs			
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	Hankkeen avulla ennustetaan uusien lääkeaineiden tehoa Parkinsonpotilaassa tutkimalla aineen vaikutusta eläimeen, jolle on aiheutettu dopamiini- ja/tai noradrenaliinirataan Parkinsonin tautia mallittava hermosolutuho. Tutkimusaineiden hoitava vaikutus aivojen vaurioalueella mitataan muutoksina eläimen motorisessa käyttäytymisessä, jonka tutkimiseen tarvitaan kokonainen elävä eläin, jotta tulos on verrattavissa ihmisen elimistöön. Menetelmään ei ole olemassa korvaavaa in vitro-menetelmää. Ennen hankkeen tutkimuksia lääkeaine on todettu toimivaksi solu- ja kudosisjelmässä.		
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	In vitro-menetelmillä selvitetään mm. tutkittavien lääkeaineiden spesifistä ja epäspesifistä sitoutumista reseptoreihin ja muita terapeuttisen vaikutuksen kannalta olennaisia asioita. Tutkittavat aineet seulotaan useiden solu- ja kudosisjelmien avulla niin, että eläimissä tutkitaan vain lupaavimmat lääkeaineet, joiden oletetaan tehoavan terapeuttisesti eläimessä. Käyttäytymistutkimuksessa käytetään pääasiassa crossover-koeasetelmaa, jossa kukin eläin toimii omana kontrollinaan, mikä vähentää eläinten määrää ja parantaa tulosten laatua ja ennustavuutta.		
3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?	a) Rottaa ja hiirtä käytetään yleisesti tämän tyyppisissä tutkimuksissa, sillä niiden keskushermosto ja fysiologia sopivat kuvattuun dopamiinivauriomalliin, ja syntyvä hermosolutuho on riittävän stabiili lääkeaineiden tehon luotettavaan tutkimiseen. Hankkeelle löytyy paljon taustatietoa, jota hyödynnetään osahankkeiden suunnittelussa. b) Mallin avulla on vuosien varrella lääketutkimuksessa kehitetty monia tehokkaita lääkehoitoja Parkinson-potilaiden kliiniseen hoitoon, joten sen ennustavuusarvo on erinomainen. c) Haitta eläimelle aiheutuu dopamiinivaurioleikkauksesta, jonka jälkeistä kipua lievitetään lääkityksellä. Lääkeaineannostelujen aiheuttama haitta on lievää ja lyhytkestoista. Käytöskokeiden aiheuttamaa stressiperäistä haittaa pyritään lievittämään totuttamalla eläimet useana päivänä käsittelyyn ja koeolosuhteisiin.		
ELLA täyttää: Tehdäänkö hankkeesta takautuva arviointi?	KYLLÄ	EI X	Takautuva arviointi tehdään hankkeen päättymisen jälkeen. Hakijan on toimitettava tiedot arviointia varten 3 kuukauden kuluessa päättymisestä. Arviointi tehdään 6 kuukauden kuluessa tietojen toimittamisesta ja tulokset lisätään yleistajuiseen tiivistelmään.

Hankkeen nimi	Kalat elinympäristömuutosten paineissa: sedimentaatio virtavesissä		
Hankeluvan kesto	2 vuotta		
Avainsanat (enintään 5)	Kala, mäti, elinympäristö, sedimentaatio		
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	<u>Kyllä</u>	Ei
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä	<u>Ei</u>
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Kyllä	<u>Ei</u>
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Kyllä	<u>Ei</u>
	Lajien säilyttäminen	Kyllä	<u>Ei</u>
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus	Kyllä	<u>Ei</u>
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Kyllä	<u>Ei</u>
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Kyllä	<u>Ei</u>
Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	<p>Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää tekijöitä ja vaikutuksia, joita pääasiassa ihmisen toimesta aiheutuneet ympäristömuutokset aiheuttavat kaloille, ja missä määrin ko. tekijät vaikuttavat kalojen selviytymiseen ja elinkykyyn muuttuneissa elinolosuhteissa. Erilaiset ihmistoiminnan vaikutukset (valuma-alueiden maankäyttö, sedimentaatio, virtaamavaihtelu, ja ilmastonmuutos) ovat muuttaneet vesiluontoa runsaasti, jonka seurauksena monien alkuperäisten kalakantojen elinolosuhteet ovat heikentyneet, ja kalakannat ovat taantuneet tai hävinneet kokonaan. Ihmistoiminnan aiheuttamien elinympäristömuutosten vaikutukset kalojen ekologiaan, erityisesti kasvuun, elinkykyyn ja sekä lajien välisiin että lajin sisäisiin vuorovaikutuksiin tunnetaan verraten huonosti ja usein myös vaikutusmekanismien tieteellinen arviointi on ollut vähäistä vaikeuttaen tehokkaiden elinympäristön hoitotoimien valintaa ja soveltamista. Tämän tutkimuksen eläinkokeissa selvitetään kalojen menestymistä muuttuneissa elinympäristöissä, erityisesti sedimentaation (hiekkä, orgaaninen aines) vaikutuksia kalojen menestykseen varhaisvaiheissa (mäti, vastakuoriutuneet poikaset) ja mahdollisten vaikutusten pitkäaikaisvaikutuksia myöhemmissä elämänvaiheissa.</p>		
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	<p>Toteutettavien kokeellisten tutkimusten tulokset tuottavat yksityiskohtaista tietoa kalojen selviytymisestä ja elinkyvystä ihmisen toimesta muuttuneissa elinolosuhteissa. Tällaisen tiedon pohjalta voidaan tuottaa erilaisia menettelytapoja, joilla jo aiheutettuja tai tulevaisuuden toimenpiteissä syntyviä haittoja voidaan minimoida ja säilyttää toimenpiteiden kohteena oleva vesiluonto kalojen kannalta toimivana elinympäristönä.</p>		
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Taimen 600 eläintä		

<p>Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä</p>	<p>Haittaa aiheuttavia käsittelyjä ovat kalojen haavinta ja siirto koeyksiköihin, kalojen liikkuminen koeympäristössä ja mittauslaitteen sisällä, sähkökoekalastus kalojen pyydystämiseksi kokeellisista virtavesiuomista ja mikrosirumerkintä. Kohtalaista haittaa aiheutuu maksimaalisen hapenkulutuksen mittaamisesta. Kalat lopetetaan kokeen päätyttyä.</p> <p>Vakavuusluokat: kohtalainen</p>		
<p>3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs</p>			
<p>1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?</p>	<p>Tutkimuksien tavoitteita (kalojen fysiologia ja käyttäytyminen) ilman eläviä kaloja ei ole mahdollista saavuttaa vaihtoehtoisilla menetelmillä.</p>		
<p>2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>Tutkimuksen kalamäärät minimoidaan niin, että koeasetelmat silti mahdollistavat aineistojen riittävän testaamisen ja tulosten tulkinnan. Arviot käytettävistä kaloista ovat mahdollisia maksimimääriä.</p>		
<p>3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?</p>	<p>Lohikalat (esimerkiksi taimen) ovat virtavesien avainlajeja ja ovat herkkiä erilaisille ympäristömuutoksille.</p> <p>Koekaloille aiheutuvaa haittaa minimoidaan käyttämällä mahdollisimman pieniä kalamääriä ja asiantuntevaa kokeiden suorittajajoukkoa. Kokeen aikana kaloja seurataan tiiviisti. Jos kalan havaitaan käyttäytyvän poikkeavasti (tasapainon menetys tai muu poikkeava käyttäytyminen, joka viittaa sairastumiseen tai kalassa havaitaan ulkoisia merkkejä sairaudesta) tai jos havaitaan viitteitä sairastumisesta tai hyvinvoinnin heikkenemisestä, kala poistetaan kokeesta ja lopetetaan.</p>		
<p>ELLA täyttää: Tehdäänkö hankkeesta takautuva arviointi?</p>	<p>KYLLÄ</p>	<p>EI X</p>	<p>Takautuva arviointi tehdään hankkeen päättymisen jälkeen. Hakijan on toimitettava tiedot arviointia varten 3 kuukauden kuluessa päättymisestä. Arviointi tehdään 6 kuukauden kuluessa tietojen toimittamisesta ja tulokset lisätään yleistajuiseen tiivistelmään.</p>

Hankkeen nimi	Aivojen sokeriaineenvaihdunta ja tulehdus insuliiniresistenssissä: liikuntaharjoittelun vasteet		
Hankeluvan kesto	3 vuotta		
Avainsanat (enintään 5)	aivojen aineenvaihdunta, aivojen tulehdus, insuliiniresistenssi, liikuntaharjoittelu, positroniemissiotomografia		
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	<u>Kyllä</u>	Ei
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä	<u>Ei</u>
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Kyllä	<u>Ei</u>
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Kyllä	<u>Ei</u>
	Lajien säilyttäminen	Kyllä	<u>Ei</u>
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus	Kyllä	<u>Ei</u>
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Kyllä	<u>Ei</u>
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Kyllä	<u>Ei</u>
Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	<p>Hankkeen tavoitteena on selvittää insuliiniresistenssiin ja tulehdukseen liittyvien aineenvaihdunnan muutosten mekanismeja aivoissa ja muissa kudoksissa suhteessa painon lisääntymiseen ja liikuntaharjoitteluun. Lisäksi tutkitaan miten rasva kertyy sisäelimiin ja niiden ympärille suhteessa painon lisääntymiseen.</p> <p>Liikuntaintervention avulla selvitämme, voidaanko säännöllisellä harjoittelulla normalisoida insuliiniresistenssin ja tulehduksen aiheuttamia aineenvaihdunnan häiriöitä sekä vähentää sisäelimiin kertyvän rasvan määrää. Tämän tutkimuksen avulla pyrimme selvittämään insuliiniresistenssin syntymekanismeja erityisesti aivojen aineenvaihduntaa ja tulehdusta suhteessa perifeeristen kudosten aineenvaihduntaan ja tulehdustilaan.</p>		
Hankeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	<p>Insuliiniresistenssin, ylipainon ja liikuntaharjoittelun vaikutusmekanismeista aivojen aineenvaihduntaan ei ole tutkimustuloksia. Ei myöskään tiedetä, miten insuliiniresistenssin kehittyminen etenee elimistössä (aivot vs. perifeeriset kudokset) suhteessa ektooppisen rasvan kertymiseen ja lihavuudessa ilmenevän rasvakudoksen matala-asteinen tulehdustilan kehittymiseen. Tämän tutkimuksen rinnalla toteutamme humanitutkimuksen, jossa painon suhteen eroavilla identtisillä kaksospareilla selvitämme tapahtuuko liikuntaharjoittelun vaikutuksesta muutoksia aivojen ja perifeeristen kudosten aineenvaihdunnassa ja tulehdustilassa. Koska ihmisillä ei ole mahdollista selvittää solutasen mekanismeja aivoissa ja sisäelimissä, tämän eläimillä suoritettavan tutkimuksen tarkoituksena on mahdollistaa ihmisillä havaittujen muutoksien selvittäminen solutasolla. Tutkimuksesta saatavista tuloksista on todennäköisesti hyötyä sekä diabeteksen ehkäisyyn että hoidon kannalta, joten</p>		

	tutkimuksesta saatava uusi tieto koskee maailmanlaajuisesti suurta joukkoa ihmisiä.
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Rotta 305 kpl
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	<p>Osa rotista syötetään korkearasvaisella ruokavaliolla, jotta niille kehittyisi insuliiniresistenssi. Ylipaino ja insuliiniresistenssi saattaa johtaa erilaisiin lieviin haittoihin eläimen terveydessä, mutta merkittäviä haittoja ei ole odotettavissa. Osalle rotista suoritetaan liikuntainterventio, joka saattaa lisätä eläinten stressitasoja. Ennen PET/TT-kuvausta eläimille asetetaan kanyyli, mikä saattaa aiheuttaa kipua kanyylin asennusalueelle.</p> <p>Eläimet lopetetaan viimeisen toimenpiteen päätettyä.</p> <p>Vakavuusluokat: lievä</p>
3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs	
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	<p>Eläintutkimuksen rinnalla tehtävässä humaanitutkimuksessa seurataan, tapahtuuko liikuntaharjoittelun vaikutuksesta suotuisia muutoksia aivojen aineenvaihdunnassa ja tulehduksessa sekä eri elinten rasvoittumisessa. Näiden muutosten solutason mekanismeja ei kuitenkaan pystytä selvittämään ilman eläinmalleista saatavia (mm. aivojen ja sisäelinten) kudospäätteitä, joista saadaan materiaalia erilaisia molekyylibiologisia tutkimusmenetelmiä varten. Harjoitteluvaikutuksen mallintamiseksi eläinkokeet ovatkin välttämättömiä. Rottia käytetään tässä tutkimuksessa koe-eläiminä, koska niiden anatomia, fysiologia ja perimä ovat tarpeeksi lähellä ihmistä luotettavien, ihmisiin yleistettävien johtopäätösten tekemistä ajatellen.</p>
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	<p>Aiempiin tutkimuksiin perustuvat voimalaskennat on tehty ja lihotusvaiheessa (viikot 0-12) 15 rottaa per aikapiste (3 ryhmää) on todettu sopivaksi otoskooksi. Viikoilla 12-24 liikuntaintervention aikana varaudumme poistamaan noin 30% rotista, jotka eivät vapaaehtoisesti liiku liikuntaintervention aikana tai liikkuvat huomattavasti keskimääräistä enemmän, jolloin liikuntaintervention vartaan 20 rottaa per aikapiste (sekä ylipainoiset että kontrollit, 8 ryhmää). Pilottikokeisiin tarvitaan lisäksi 80 rottaa testaamaan euglykeemisen tasapainotuksen suoritusastaa.</p>
3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta?	<p>a ja b) Rotta on kokonsa vuoksi sopivin eläinmalli tutkimukseen. Verrattuna hiiriin rotalla on suuremmat sisäelimet ja elinten suurempi koko mahdollistaa luotettavien PET-kuva-analyysien suorittamisen.</p>

<p>c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?</p>	<p>c) Tutkimuksessa käytetään terveitä rottia sekä rottia, joille kehitetään ylipaino ja insuliiniresistenssi korkearasvaisen ruokavalion avulla. Sekä terveet että diabeettiset rotat on jaettu koeryhmiin, jotka lopetetaan eri aikapisteissä, sillä kaikkia kokeita ei voida joko käytännön tai eettisistä syistä toteuttaa yhdellä eläimellä. Esimerkiksi juoksuharjoittelun toteuttaminen sellaisilla rotilla, joille on tehty kanyylin kiinnitys ja irrotus, voisi aiheuttaa kipua reiden alueella. Kunkin aikapisteen ryhmään kuuluvat rotat lopetetaan aina PET-kuvauksen jälkeen nukutuksessa. Rotat nukutetaan euglykeemisen tasapainotuksen ja PET-tutkimusten ajaksi ja niitä ei herätetä nukutuksesta. Suurin osa verinäytteistä otetaan anestesiassa PET-kuvausten aikana. PET-tutkimuksen aikana, mittaamme veren radioaktiivisuutta Swiss Trace II -laitteella, joka kierrättää veren takaisin rottaan, jolloin veren radioaktiivisuuden mittaaminen ei vaikuta eläimen verivolyyymiin. Muita PET-tutkimuksen aikaisia verinäytteitä otettaessa näytteen tilavuus pidetään niin pienenä kuin on analysoitaviin parametreihin suhteutettuna mahdollista. Rotan kipua lievennetään kipulääkkeellä.</p>		
<p>ELLA täyttää: Tehdäänkö hankkeesta takautuva arviointi?</p>	<p>KYLLÄ</p>	<p>EI</p>	<p>Takautuva arviointi tehdään hankkeen päättymisen jälkeen. Hakijan on toimitettava tiedot arviointia varten 3 kuukauden kuluessa päättymisestä. Arviointi tehdään 6 kuukauden kuluessa tietojen toimittamisesta ja tulokset lisätään yleistajuiseen tiivistelmään.</p>

<p>YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ JULKAISTAVAKSI NETISSÄ: Tiivistelmä 29-2019</p>			
<p>Hankkeen nimi</p>	<p>Telemetrinen tutkimus uusien lääkeainemolekyylien farmakologisten vaikutusten selvittämiseksi rotalla ja marsulla</p>		
<p>Hankeluvan kesto</p>	<p>3 vuotta</p>		
<p>Avainsanat (enintään 5)</p>	<p>Telemetry, turvallisuusfarmakologia, lääkeainetutkimus</p>		
<p>Hankkeen tarkoitus</p>	<p>Perustutkimus</p>	<p>Kyllä</p>	<p><u>Ei</u></p>
	<p>Translaatio- tai soveltava tutkimus</p>	<p>Kyllä</p>	<p>Ei</p>
	<p>Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto</p>	<p>Kyllä</p>	<p>Ei</p>
	<p>Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi</p>	<p>Kyllä</p>	<p><u>Ei</u></p>
	<p>Lajien säilyttäminen</p>	<p>Kyllä</p>	<p><u>Ei</u></p>
	<p>Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus</p>	<p>Kyllä</p>	<p><u>Ei</u></p>
	<p>Oikeuslääketieteelliset tutkimukset</p>	<p>Kyllä</p>	<p><u>Ei</u></p>
	<p>Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito</p>	<p>Kyllä</p>	<p><u>Ei</u></p>

<p>Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)</p>	<p>Tutkimuksen avulla pyritään selvittämään uusien tutkimuksen alla olevien lääkeaineiden käyttäjäturvallisuutta. Tavoitteena on määrittää uusien lääkeaineiden vaikutuksia sydän- ja verisuonijärjestelmään sekä ruumiinlämpöön eläimellä (rotta tai marsu), joka ei ole nukutettu ja joka pääsee vapaasti liikkumaan omassa häkissään. Tämän tekee mahdolliseksi eläimeen operoitu telemetriälähetin.</p>
<p>Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)</p>	<p>Turvallisuusfarmakologisten tutkimusten tavoite on edistää turvallisten ja tehokkaiden lääkkeiden saamista markkinoille ja estää vaarallisten lääkekandidaattien pääsy lääkekäyttöön.</p>
<p>Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät</p>	<p>Rotta 360, marsu 240 eläintä</p>
<p>Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä</p>	<p>Hankkeessa suurimman haitan eläimelle aiheuttaa leikkaustoimenpide. Tutkittavan lääkeaineen aiheuttamia haittoja ei voida täysin ennakoida, koska pääsääntöisesti tutkittavat aineet ovat uusia ja niitä on annosteltu eläimille melko vähän aiemmin. Käytettävät lääkeaineannokset eivät kuitenkaan ole erityisen korkeita. Tutkimuksen kuluessa eläimiltä voidaan ottaa verinäytteitä. Telemetriaoperoiduilla eläimillä voidaan tehdä laitteen asentamisen jälkeen useita tutkimuksia. Kunkin tutkimuksen jälkeen pidetään vähintään viikon mittainen puhdistumajakso, jonka jälkeen eläimen yleiskunto arvioidaan ennen uuden tutkimuksen aloittamista. Eläimet lopetetaan viimeisen tutkimuksen päättyessä.</p> <p>Vakavuusluokat: Kohtalainen</p>
<p>3R-menettelmien soveltaminen - Application of the 3Rs</p>	
<p>1. Korvaaminen - Replacement</p> <p>Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?</p>	<p>Tutkimuksella selvitetään aineen aiheuttamia vaikutuksia verenkiertojärjestelmälle (verenpaine, EKG) ja lämmönsäätelyjärjestelmälle sekä vaikutuksia eläimen liikkumisaktiivisuuteen. Tutkimusmallilla on oltava riittävän kehittynyt keskushermostojärjestelmä ja elimistön säätelyjärjestelmä, jotta tutkimusta voidaan käyttää ennakoimaan lääkkeen käyttäjäturvallisuutta.</p> <p>Käytettävissä olevat tietokonemallit eivät ole riittävän kehittyneitä ennustamaan aineen systeemivaikutuksia. Uusien tutkimattomien molekyylien vaikutukset ovat erityisen haasteellisia nykyisille kehittyneillekin tietokonemalleille.</p>
<p>2. Vähentäminen - Reduction</p>	<p>Lähtökohtaisesti telemetriatutkimukset ovat voimakkaasti eläinmääriä vähentäviä tutkimuksia. Samasta eläimestä saadaan useista</p>

<p>Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>aikapisteistä hyvin luotettavaa dataa, eikä tutkimusta tarvitse tehdä moninkertaisella määrällä yksittäisissä aikapisteissä käytettäviä eläimiä.</p> <p>Viime aikoina tehostuneet analytiikkamenetelmät mahdollistavat pienten verinäytevolyymien ottamisen, minkä johdosta samoille eläimille voidaan tehdä telemetriatutkimuksen yhteydessä kinetiikkatutkimus pitoisuusprofiiliin selvittämiseksi. Tämä vähentää käytettävien eläinten määrän jopa puoleen ja parantaa tutkimuksen painoarvoa (kinetiikkatieto ja farmakologian tieto saadaan samasta eläimestä).</p>		
<p>3. Parantaminen - Refinement</p> <p>a) Perusteet eläinlajin valinnalle.</p> <p>b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta?</p> <p>c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?</p>	<p>a) Rotta on paljon käytetty laji telemetriatutkimuksessa ja muissa turvallisuustutkimuksissa ja siitä on kerätty paljon luotettavaa historiallista tutkimustietoa. Marsu on erityisen herkkä laji lääkaineiden sydänvaikutuksille ja sen sydämen tietyt sähköfysiologiset ominaisuudet mallittavat erityisen hyvin ihmisen sydäntä.</p> <p>b) Telemetriatutkimuksen avulla saadaan luotettavaa tietoaineistoa nukuttamattoman, vapaasti liikkumaan pääsevän eläimen elintärkeistä elintoiminnoista. Verrattuna mittausmenetelmiin, jossa eläin immobilisoidaan mittauksen ajaksi, telemetriatutkimus on parempi sekä tutkimuksen laadun, että eläimen hyvinvoinnin kannalta</p> <p>c) Eläin voi olla tutkimuksen aikana normaalisti omassa häkissään. Eläimiä voidaan pitää myös lajitovereiden seurassa silloin kun mittaus ei ole käynnissä. Kirurgisen toimenpiteen jälkeen huolehditaan kivunpoistosta.</p>		
<p>ELLA täyttää: Tehdäänkö hankkeesta takautuva arviointi?</p>	<p>KYLLÄ</p>	<p>EI</p> <p>X</p>	<p>Takautuva arviointi tehdään hankkeen päättymisen jälkeen. Hakijan on toimitettava tiedot arviointia varten 3 kuukauden kuluessa päättymisestä. Arviointi tehdään 6 kuukauden kuluessa tietojen toimittamisesta ja tulokset lisätään yleistajuiseen tiivistelmään.</p>

<p>YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ JULKAISTAVAKSI NETISSÄ: Tiivistelmä 30-2019</p>			
<p>Hankkeen nimi</p>	<p>Kohdegeenejä munasarjasyövän hoitoon</p>		
<p>Hankeluvan kesto</p>	<p>3 vuotta</p>		
<p>Avainsanat (enintään 5)</p>	<p>Munasarjasyöpä, HGSOC, CRISPR/Cas9</p>		
<p>Hankkeen tarkoitus</p>	<p>Perustutkimus</p>	<p>Kyllä</p>	<p>Ei</p>
	<p>Translaatio- tai soveltava tutkimus</p>	<p>Kyllä</p>	<p>Ei</p>
	<p>Lakisääteinen käyttö ja rutiinutuotanto</p>	<p>Kyllä</p>	<p>Ei</p>

	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Kyllä	<u>Ei</u>
	Lajien säilyttäminen	Kyllä	<u>Ei</u>
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus	Kyllä	<u>Ei</u>
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Kyllä	<u>Ei</u>
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Kyllä	<u>Ei</u>
Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Projektin tavoitteena on validoida usean munasarjasyövän hoidon mahdollisen kohdegeenin funktio syövän synnyssä, lääkevasteessa ja/tai metastaasissa. Potentiaaliset kohdegeenit on valittu kliinisten näytteiden ekspressioarvojen sekä soluviljelykokeiden perusteella.		
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	Tutkimuksessa selvitetään, mitkä kliinisten näytteiden analyysin ja soluviljelykokeiden perusteella valituista kohdegeeneistä vaikuttavat munasarjasyöpäkasvaimen lääkevasteeseen ja metastaasiin elävissä organismeissa. Tutkimus auttaa ymmärtämään munasarjasyöpäkasvainten biologiaa ja löytämään uusia hoitomahdollisuuksia erityisesti potilaille, jotka eivät vastaa nykyisin käytettyyn kemoterapiaan ja joiden kasvaimia ei voida kokonaan poistaa leikkauksella.		
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Hiiri 420 eläintä		
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Hiirille aiheutuu haittaa tuumorisolujen annosta, kasvainten kasvusta ja tutkittavien aineiden annostelusta. Sytotoksiset lääkkeet voivat aiheuttaa ripulia, painon laskua, anoreksiaa tai letargiaa. Tutkimuksen päätteeksi eläimet lopetetaan. Vakavuusluokat: kohtalainen		
3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs			
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	Suuri osa tähän tutkimukseen sisältyvästä syöpäsolujen karakterisoinnista voidaan tehdä tutkimalla soluja in vitro. Tässä hankkeessa kuvattua eläinkoetta tarvitaan kuitenkin sen tutkimiseen, miten tutkittavat kohdegeenit vaikuttavat syövän kasvuun, metastaasiin ja lääkevasteeseen in vivo.		
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Suuri osa syöpäsolujen karakterisoinnista tehdään in vitro, joten eläinkokeisiin voidaan valita vain lupaavimmat kohdegeenit, ja näin tarvittavien eläinten määrä on mahdollisimman vähäinen. Pyrimme myös pitämään kokeiden välisen variabiliteetin mahdollisemman		

	pienellä ja käyttämään minimimäärän eläimiä tarvittavan tilastollisen merkittävyyden saavuttamiseksi.		
3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?	a) Ksenograftikokeissa, joissa ihmisen syöpäsoluja kasvatetaan eläimissä, tarvitaan immuunipuutteisia eläimiä. Olemassa olevat nude- ja SCID-hiirikannat ovat laajasti käytössä tämän tyyppisissä kokeissa ja ovat ominaisuuksiltaan hyvin tunnettuja, ja ovat siksi sopivimpia tähän hankkeeseen. b) Käytetty eläinmalli on laajasti käytössä yleisesti kiinteiden kasvainten ja erityisesti intraperitoneaalinen/intrabursaalinen antotapa erityisesti munasarjasyövän tutkimuksessa. Jälkimmäiset antotavat ovat relevantteja varsinkin munasarjasyövän metastaasi-kontekstissa, jossa intraperitoneaalinen leviäminen on yleistä. c) Eläimille aiheutuva haitta on minimoitu siten, että yksittäinen hiiri osallistuu vain yhteen kokeeseen ja eläimet lopetetaan kokeen päätyttyä. Lisäksi eläinten hyvinvointia seurataan huolellisesti kokeen aikana ja voimien huononeminen tai kasvaimen kasvu liian suureksi johtavat eläimen lopettamiseen kesken kokeen ennalta määriteltyjen kriteerien mukaisesti.		
ELLA täyttää: Tehdäänkö hankkeesta takautuva arviointi?	KYLLÄ	Ei	Takautuva arviointi tehdään hankkeen päättymisen jälkeen. Hakijan on toimitettava tiedot arviointia varten 3 kuukauden kuluessa päättymisestä. Arviointi tehdään 6 kuukauden kuluessa tietojen toimittamisesta ja tulokset lisätään yleistajuiseen tiivistelmään.
		X	

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ JULKAISTAVAKSI NETISSÄ: Tiivistelmä 31-2019			
Hankkeen nimi	Kiss1 neuropeptidin tutkiminen geenimuunnelluilla hiirimalleilla ja niiden soveltavuus ihmisen tautimalleiksi		
Hankeluvan kesto	3 vuotta		
Avainsanat (enintään 5)	Kiss1, Gpr54/Kiss1R, poistogeeninen hiiri, lisääntymisbiologia, metabolia		
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä	Ei
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Kyllä	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Kyllä	Ei
	Lajien säilyttäminen	Kyllä	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus	Kyllä	Ei

	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Kyllä	<u>Ei</u>
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Kyllä	<u>Ei</u>
Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Lihavuus ja sen liitännäissairaudet (tyypin 2 diabetes, rasvamaksa, tietyt syöpätyypit) ovat lisääntyneet viimeisten vuosikymmenten aikana maailmanlaajuisesti. Sairaalloisen lihavia ja jopa tyypin 2 diabeetikoita löytyy huolestuttavasti jo lapsiväestöstäkin. Lihavuuden ja hypogonadismien (sukupuolirauhasten vajaatoiminta) on osoitettu liittyvän voimakkaasti toisiinsa; yli 30 painoindeksi nostaa hypogonadismien riskiä 8-kertaisesti. Hypogonadismi taas alentaa merkittävästi hedelmällisyyttä. Kiss1 on neuropeptidi, jota tuotetaan mm. aivoissa, lisääntymiselle tärkeissä kudoksissa, sekä monissa muissa kudoksissa (esim. rasva, sukupuolirauhaset, maksa). Kiss1 aktivaatio vaaditaan puberteetin alkamiselle ja fertiilitteille kaikilla nisäkkäillä. Aiemmat tutkimukset hiirillä ovat osoittaneet Kiss1 puutoksen altistavan myös lihavuudelle ja tyypin 2 diabetekselle. Hankkeen tarkoituksena on lisätä tietoa Kiss1 peptidin tehtävistä etenkin sukupuolihormonien, mutta myös metabolian säätelyssä. Yksi tärkeimmistä tavoitteista on selvittää lihavuuden, hedelmättömyyden ja metaboliyasairauksien yhteyttä ja Kiss1 signaalintireitin merkitystä tässä kokonaisuudessa kudosspesifisiä poistogeenisiä hiirimalleja käyttämällä.		
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	Tutkimuksen tarkoituksena on saada viitteitä Kiss1 peptidin fysiologisista tehtävistä hiirissä ja tuloksia voitaisiin mahdollisesti soveltaa ihmisten ja eläinten fertiilitettiin liittyvien hoitojen kehittämiseen. Kiss1 järjestelmän salpausta tutkitaan lääkekehityskohteenä mm. eläinten sterilisaatiossa, joten tuloksilla on suoraa tieteellistä hyötyä. Lisäksi tuloksilla voi olla yleisempää merkitystä muissa sairauksissa.		
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Hiiri 3480 eläintä		
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Eläimille aiheutuu haittaa kirurgisista toimenpiteistä, annosteluista sekä aineenvaihduntamittauksista. Hiiret lopetetaan heti tutkimusten jälkeen. Vakavuusluokat: lievä, kohtalainen		
3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs			
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	Korvaavia menetelmiä tutkittavien geenimuutosten vaikutuksista koko elinjärjestelmälle ja eläimelle ei ole. Solututkimuksilla ei voida selvittää erilaisten solujen ja kudosten välisiä vuorovaikutuksia.		
2. Vähentäminen - Reduction	Eläinkokeet on suunniteltu siten, että käytämme pienintä eläinmäärää, jolla saadaan tilastollisesti merkittävät erot keskeisiin ilmiäsumuutoksiin. Hiirten arvioitu määrä perustuu aiempaan		

Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	kokemukseemme käytettävistä tutkimusmenetelmistä ja sen variaatiosta.		
3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?	Siirtogeenisten eläinten tuotto on tehokkainta hiirellä ja niiden käyttö on eräs parhaista tavoista selvittää geenien toimintaa erilaisissa fysiologisissa tiloissa. Hiiri on käyttökelpoisen ja tehokkain vaihtoehto ihmisen fysiologian ja tautien mallintamiseen ja kehitysbiologisiin tutkimuksiin. Hiirten hyvinvointia seurataan päivittäisellä tarkkailulla. Koe-eläinkeskuksen eläinlääkäriä konsultoidaan tarvittaessa, mikäli eläinten hyvinvoinnissa todetaan poikkeavuuksia. Kirurgiset toimenpiteet tehdään nukutuksessa ja toimenpiteen jälkeisestä kivunlievityksestä huolehditaan.		
ELLA täyttää: Tehdäänkö hankkeesta takautuva arviointi?	KYLLÄ	EI	Takautuva arviointi tehdään hankkeen päättymisen jälkeen. Hakijan on toimitettava tiedot arviointia varten 3 kuukauden kuluessa päättymisestä. Arviointi tehdään 6 kuukauden kuluessa tietojen toimittamisesta ja tulokset lisätään yleistajuiseen tiivistelmään.
		X	

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ JULKAISTAVAKSI NETISSÄ: Tiivistelmä 32-2019			
Hankkeen nimi	Lypsylehmän ruuansulatuksen ja sonnan metaanipäästöt		
Hankeluvan kesto	3 vuotta		
Avainsanat (enintään 5)	Lehmä, metaani, pötsi, ruuansulatus		
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä	Ei
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Kyllä	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Kyllä	Ei
	Lajien säilyttäminen	Kyllä	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus	Kyllä	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Kyllä	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Kyllä	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Hankkeessa selvitetään, mikä on sopiva Mootral-lisäaineen annostaso, joka vähentää lypsylehmien metaanin tuotantoa.		
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyy, kuinka)	Metaani on märehitijöiden ruuansulatuksen yhteydessä syntyvä voimakas kasvihuonekaasu, jonka muodostumista pyritään vähentämään. Mootral		

ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	on luontainen rehun lisäaine, jonka avulla maidontuotannon kasvihuonekaasupäästöjä voidaan vähentää merkittävästi.
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Lypsylehmä, 32 eläintä
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	<p>Lehmien rehuannokseen lisätään Mootral-lisäainetta 0, 22, 44 and 88 g/pv per eläin. Lehmiiä pidetään kokeen aikana metaboliakammiossa. Kammiossa vietetty aika on kokeen aikana 3 vuorokautta. Pötsinesteestä otetaan näytteitä ruokatorveen asetettavalla letkun avulla yhden kerran kokeen aikana. Näistä toimenpiteistä ei aiheudu lehmille pysyvää haittaa. Kokeen päätyttyä eläimet jatkavat elämäänsä normaalisti tuotantoeläiminä.</p> <p>Vakavuusluokka: lievä</p>
3R-menetelmien soveltaminen	Application of the 3Rs
<p>1. Korvaaminen</p> <p>Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?</p>	<p>1. Replacement</p> <p>Metaanin tuotanto lehmän ruuansulatuskanavassa on monimutkainen prosessi, johon vaikuttaa ainakin dieetin koostumus, koko ruuansulatuselimistö ja suolistomikrobisto. Luotettavaa in vitro -menetelmää lehmän ruuansulatuksen ja suolistomikrobiston toisintamiseksi ei ole. Näitä metaanin tuotantoon vaikuttavia tekijöitä ei voida tutkia muuten kuin eläviä eläimiä käyttäen.</p>
<p>2. Vähentäminen</p> <p>Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>2. Reduction</p> <p>Kaksikymmentä kahdeksan lypsylehmää on käytännössä pienin määrä riippumattomia havaintoja, jonka avulla on mahdollista saada tilastollisesti merkitseviä tuloksia. Lupaa haetaan 32 eläimelle, jotta yksittäisten eläinten mahdollisesti sairastuessa kokeen aikana ne voidaan vaihtaa terveisiin eläimiin. Pienemmällä eläinmäärällä rehun lisäaineen vaikutusta ei voida erottaa lehmien yksilökohtaisista eroista. Eläimiin kohdistetaan vain sellaisia toimenpiteitä, jotka ovat hankkeen tavoitteiden kannalta tarkoituksenmukaisia ja hyvin perusteltuja. Eläinten hyvän hoidon ja korkeatasoisten tutkimusmenetelmien ansiosta eläinmäärä voidaan pitää pienenä tuloksien tarkkuudesta ja yleistettävyydestä tinkimättä. Koska hanke on kansainvälisesti hyvin verkottunut, tulokset ovat nopeasti koko tiedeyhteisön käytettävissä. Tämä puolestaan minimoi päällekkäisen tekemisen ja turhan eläinkokeiden toiston eri tutkimuslaitoksissa.</p>
<p>3. Parantaminen</p> <p>Perusteet eläinlajin valinnalle.</p> <p>Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta?</p>	<p>3. Refinement</p> <p>a) Nautakarja aiheuttaa 40 % eläintuotannon kaikista metaanipäästöistä. Sen vuoksi kotieläinten metaanipäästöjen vähentämiseen tarkoitettuja rehun lisäaineita on syytä tutkia juuri nautakarjan avulla. Koe-eläiminä käytetään lypsylehmiä, koska ne ovat märehittäjien joukossa merkittävin metaania tuottava eläinlaji. b) Näiden tekijöiden selvittämiseksi valittu eläinmalli on ainoa toimiva</p>

Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?	vaihtoehto. Nautakarjalla havaittavia vaikutuksia ei voida toisintaa muilla eläinlajeilla, koska niillä metaanin tuotantoprosessi on erilainen. c) Eläimille aiheutuva haitta minimoidaan siten, että eläimiin kohdistetaan vain sellaisia toimenpiteitä, jotka ovat hankkeen tavoitteiden kannalta tarkoituksenmukaisia. Koekäsittelyä käytetään EU:ssa rehun lisäaineeksi hyväksyttyä tuotetta (Mootral). Aikaisemmissa tutkimuksissa Mootral-lisäaineen ei ole todettu aiheuttavan eläimille haitta-vaikutuksia.		
ELLA täyttää: Tehdäänkö hankkeesta takautuva arviointi?	KYLLÄ	EI	
		X	

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ JULKAISTAVAKSI NETISSÄ: Tiivistelmä 33-2019			
Hankkeen nimi	Lintujen varhaiskehityksen ympäristötekijöiden vaihtelun vaikutus jälkeläisen fenotyyppiin: mekanismit		
Hankeluvan kesto	3 vuotta		
Avainsanat (enintään 5)	Äitivaikutus, hormoni, antioksidantti, lämpötila, mitokondrio		
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä	Ei
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Kyllä	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Kyllä	Ei
	Lajien säilyttäminen	Kyllä	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus	Kyllä	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Kyllä	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Kyllä	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Varhaiskehityksen aikaisella ympäristöllä tiedetään olevan huomattava vaikutus jälkeläisiin, mutta on heikommin tunnettu, mikä ja miten varhaiskehityksen ympäristö vaikuttaa jälkeläisten fenotyyppiin ja kelpoisuuteen. Emot voivat vaikuttaa jälkeläisten kehitykseen ja menestykseen monin tavoin nk. äitivaikutusten kautta. Näitä ovat erilaiset emon tarjoamat resurssit ennen ja jälkeen syntymän. Linnuilla äidin hormonit ja resurssit välittyvät poikasille munan hormonien kautta, mutta tämän maternaalisen kilpirauhashormonin ja stressihormonin merkitystä ja vaihtelua on tutkittu hyvin vähän erityisesti luonnonvaraisilla linnuilla. Tässä tutkimuksessa selvitetään varhaiskehityksen ympäristön (hormonit, antioksidantit, lämpötila) merkitystä jälkeläisten kehitykselle ja		

	fysiologialle, ja tutkimme erityisesti miten erilaisten hormonien vaikutus riippuu muista hormoneista ja ympäristöolosuhteista. Tutkimme myös mitkä mekanismit, esimerkiksi mitokondrioiden toiminta, voi välittää näitä vaikutuksia yksilön fenotyyppiin ja kelpoisuuteen.
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	Tutkimus tuottaa uutta tietoa evolutiivisen ja vertailevan fysiologian alalta. Tutkimalla plastisuutta ja fysiologisten mekanismien vasteita erilaisiin ympäristötekijöihin, ymmärretään enemmän miten nämä mekanismit auttavat sopeutumaan muuttuviin ympäristöihin. Varhaiskehityksen ympäristöllä tiedetään olevan pitkäaikaisia vaikutuksia yksilöiden fenotyyppiin ja esim ikääntymiseen, mutta mekanismit eivät ole hyvin tunnettuja. Tässä tutkimuksessa selvitämme mitokondrioiden roolia useiden varhaiskehityksen ympäristövaikutusten välittäjänä. Lintujen käyttäminen varhaiskehityksen ympäristön tutkimiseen on hyödyllistä, koska niillä mm hormoni- ja antioksidanttitasoja, jolle yksilöt altistuvat varhaiskehityksessä, voidaan suoraan manipuloida, mikä ei ole mahdollista esim. nisäkkäillä. Tällöin voidaan suoraan tutkia itse hormonien vaikutusta. Koska kilpirauhas- ja stressihormonit ovat hyvin konservoituneita hormoneita, tuloksia lintumallista voidaan soveltaa myös muihin organismeihin.
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Talitiainen, 640; sinitäinen, 240; kirjosiippo, 720; japaninviiriäinen, 200 eläintä
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Linnuille aiheutuu haittaa pesillä käynnistä, punnituksista ja verinäytteiden otosta. Linnut joko lopetetaan tai vapautetaan luontoon. Vakavuusluokka: lievä
3R-menettelmien soveltaminen - Application of the 3Rs	
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	Tutkimme varhaisen kasvu ympäristön (hormonit, lämpötila, antioksidantit) vaikutusta selkärankaisten yksilönkehitykseen ja ympäristötekijöihin sopeutumiseen vaikuttaviin tekijöihin linnuilla, joilla alkionkehitys tapahtuu munassa. Emon ja munan hormonimäärä voidaan mitata ja kuten tässä tutkimuksessa, määrää voidaan manipuloida kokeellisesti. Vastaavaa koeasetelmaa ei voida tutkia selkärangattomilla.
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Otoskoot on suunniteltu aiempien vastaavien tutkimusten perusteella ja tilastoanalyysien avulla niin että saadaan biologisesti merkityksellinen ero joka on tilastollisesti merkitsevä, mutta käyttäen minimi otoskokoa. Koeasetelmat on suunniteltu niin että

	<p>otoskoko voidaan minimoida. Kuitenkin, luonnonvaraisissa populaatioissa sääolosuhteet yms tutkijasta riippumattomat tekijät voivat vaikuttaa otoskokoon, joten alkuperäinen otoskoko pitää olla hieman suurempi kuin haluttu otoskoko.</p>		
<p>3. Parantaminen - Refinement</p> <p>a) Perusteet eläinlajin valinnalle.</p> <p>b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta?</p> <p>c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?</p>	<p>a) Luonnonvaraiset linnut: talitiainen, sinitäinen & kirjosiippo: kaikki ovat hyvin yleisiä ja runsaslukuisia, niiden ekologia tunnetaan, ja hyvin ja lisäksi niillä on jo suoritettu hormoni tutkimusta. Talitiaisella voidaan lisäksi tutkia pitkäkestoisia vaikutuksia luonnonpopulaatioissa, sillä niitä voidaan pyydystää aikuisina. Ne pesivät pöntöissä, joten seuranta ja kiinniotto on helppoa. Kirjosiepot voi pyydystää muninnalta pesinnän häiriytymättä Tutkimuksessa on myös tarkoitus verrata kilpirauhashormonien merkitystä ja mekanismeja pesälähtöisillä (precocial, viiriäinen) ja pesäviipyisillä (altricial) lajeilla, ja ylläkuvat lajit edustavat pesäviipyisiä. Japaninviiriäinen: on hyvä pesälähtöinen (kts yllä) malli lintututkimukseen, paljon tutkittu, joten taustat tunnetaan, domestikoitu, mutta silti hyvä malli käyttäytymistutkimukseen ja mekanismien tutkimiseen.</p> <p>b) nämä luonnonvaraiset lajit ovat runsaslukuisimmat ja häiriötä parhaiten sietävät ja meillä on jo aiempaan tietoa mm. kilpirauhashormonin potentiaalisesta vaikutuksista.</p> <p>c) kokeneet luonnonvaraisten lintujen käsittelijät, joilla on kokemusta työssä tarvittavista metodeista (injektiot, oraaliannostus, pyydystys, lintujen kasvatus vankeudessa, verinäytteenotto) Näytteenotto suoritetaan nopeasti ja tehokkaasti, aiheuttaa vain vähäistä ja lyhytaikaista kipua. Hormoni- ja antioksidantti injektiot muniin tapahtuvat ennen alkionkehityksen alkua ja käytetään normaalin fysiologisen vaihtelun rajoissa olevia tasoja. Myös pesäpoikasilla käytetään luonnollisen vaihtelun rajoissa olevia käsittelyjä. Pilottitutkimuksilla vielä varmennetaan että käsittelyt eivät aiheuta merkittävää haittaa. Vankeudessa japaninviiriäisten hyvinvointi vastaa standardeja ja lintujen tilaa seurataan jatkuvasti. Eläinlääkäriä ja hyvinvointiryhmää konsultoidaan liittyen eläinten hyvinvointiin</p>		
<p>ELLA täyttää: Tehdäänkö hankkeesta takautuva arviointi?</p>	<p>KYLLÄ</p>	<p>EI</p>	
		<p>X</p>	

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ JULKAISTAVAKSI NETISSÄ: Tiivistelmä 34-2019	
Hankkeen nimi	Transgeenisten jyräjöiden ylläpito
Hankeluvan kesto	3 vuotta

Avainsanat (enintään 5)	Jyrsijä, geneettinen muunnos, ylläpito		
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä	<u>Ei</u>
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä	<u>Ei</u>
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Kyllä	<u>Ei</u>
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Kyllä	<u>Ei</u>
	Lajien säilyttäminen	Kyllä	<u>Ei</u>
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus	Kyllä	<u>Ei</u>
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Kyllä	<u>Ei</u>
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	<u>Kyllä</u>	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Hankkeen tavoitteena on ylläpitää ja tuottaa geneettisesti muunneltuja jyrsijäkantoja. Luvan alla tuotettuja eläimiä voidaan käyttää myöhemmin toisten hankelupien puitteissa uusien hermostollisiin sairauksiin kehitettyjen lääkeaineiden farmakologisten vaikutusten tutkimiseen.		
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	Hankkeessa käytetyt geneettisesti muunnellut jyrsijät mallintavat ihmisillä esiintyviä sairauksia ja siten mahdollistavat uusien lääkeaineiden systeemisten vaikutusten tutkimisen. Vastaavia elimistönlajuisia vaikutuksia ei voi selvittää vaihtoehtoisilla menetelmillä.		
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Hiiri 3000 eläintä		
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Suurimmalle osalle tässä hankkeessa käytetyistä eläimistä ei odoteta koituvan haittaa, sillä niitä käytetään vain kantojen ylläpitoon. Geneettisestä muuntelusta arvioidaan koituvan osalle eläimistä lievää haittaa. Heterozygoottisille eläimille, joita yleensä käytetään parituksessa, aiheutuu useimmiten vähäisempää haittaa kuin homozygoottisille eläimille. Hankkeen puitteissa tuotettuja eläimiä voidaan siirtää toisille hankeluvulle jatkokäyttöä varten. Käytön lopuksi eläimet lopetetaan. Vakavuusluokat: Lievä		
3R-menettelmien soveltaminen	Application of the 3Rs		
1. Korvaaminen Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	1. Replacement Hankkeessa tuotetaan geneettisesti muunneltuja eläimiä, joita voidaan käyttää tutkittaessa uusien lääkeaineiden vaikutuksia eläimen käyttäytymiseen. Näiden perustestien käyttäminen edellyttää		

	kokonaisen elävässä eläimessä olevan hermoston toimintaa, joten korvaavia esimerkiksi solupohjaisia menetelmiä ei ole olemassa.		
2. Vähentäminen Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	2. Reduction Kokeet, joihin eläimiä tuotetaan tässä hankkeessa, suunnitellaan mahdollisimman hyvin esim. tilastotieteellisiä arvioita käyttäen, jotta voidaan minimoida tarvittavien eläinten määrä. Myös paritukset suunnitellaan niin, että toivottuja genotyyppisiä syntyisi mahdollisimman paljon ja tarpeettomia genotyyppisiä mahdollisimman vähän.		
3. Parantaminen Perusteet eläinlajin valinnalle. Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?	3. Refinement Tutkimuksissa käytetään geneettisesti muunneltuja jyrjsijöitä, jotka kuvaavat tarkasti tutkimuskohteena olevia sairauksia ja siksi ovat paras malli mallintamaan lääkeainekandidaattien tehoa ja haittavaikutuksia. Geneettisestä muuntelusta koituva haitta on enimmäkseen vähäistä. Eläinten käsittelyyn, hyvään hoitoon, eläimistä huolehtivien henkilöiden ammattitaitoon kiinnitetään erityistä huomiota.		
ELLA täyttää: Tehdäänkö hankkeesta takautuva arviointi?	KYLLÄ	EI	
		X	

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ JULKAISTAVAKSI NETISSÄ: Tiivistelmä 35-2019			
Hankkeen nimi	Nopeavaikutteisen masennuslääkkeet		
Hankeluvan kesto	3 vuotta		
Avainsanat (enintään 5)	Anesteetti, hermoston muovautuvuus, hermokasvutekijä, masennus, masennuslääke		
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä	Ei
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Kyllä	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Kyllä	Ei
	Lajien säilyttäminen	Kyllä	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus	Kyllä	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Kyllä	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Kyllä	Ei

<p>Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)</p>	<p>Tutkimuksessa selvitetään anesteettien ja niiden kaltaisten yhdisteiden neurobiologiaa ja -fysiologiaa vaikutuksia ja niiden mekanismeja neuropsykiatristen sairauksien hoidossa käyttämällä valikoituja jyrsijämalleja. Pää tavoitteena on tuottaa tutkimustietoa, jonka avulla aivosairauksien, kuten masennuksen, hoitoa voidaan kehittää.</p>
<p>Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)</p>	<p>Tulokset tulevat merkittävällä tavalla lisäämään tietoa ns. nopeavaikutteisten masennuslääkkeiden vaikutusten mekanismeista ja niiden terapeuttista potentiaalista erilaisten aivosairauksien hoidossa.</p>
<p>Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät</p>	<p>Hiiri: 2576 eläintä; Rotta: 888 eläintä</p>
<p>Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä</p>	<p>Tutkimuksessa eläimille aiheutuu haittaa kirurgisista toimenpiteistä, johon liittyvää kipua lievennetään postoperatiivisella kivunpoistolla. Haittaa aiheutuu lisäksi tutkittavien aineiden annostelusta, käyttäytymistien suorittamisesta sekä masennuksen kaltaisia käyttäytymisvaikutuksia aikaansaavista stressimalleista. Eläimet lopetetaan kokeiden päätyttyä.</p> <p>Vakavuusluokat: kohtalainen</p>
<p>3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs</p>	
<p>1. Korvaaminen - Replacement</p> <p>Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?</p>	<p>Käyttäytymistä, hermoston muovautuvuutta ja hermoston muovautuvuuden häiriöitä voidaan hyvin mallintaa jyrsijämalleissa. Hermoston toimintaan ja muovautuvuuteen vaikuttavat lääkeaineet vaikuttavat monimutkaisissa intakteissa hermoverkoissa, joiden mallintamista on vaikea, ellei mahdotonta, simuloida viljelyolosuhteissa. Varsinaisten eläinkokeiden sijaan käytämme soluviljelymalleja tai kudospereparaatteja, mikäli se on tieteellisesti mahdollista. Aiempien tutkimusten mukaan monet tutkittavat ilmiöt ilmenevät vasta tietyn kehitysjakson jälkeen ja siten niiden mallintaminen viljelyolosuhteissa on vaikeaa, jopa mahdotonta.</p>
<p>2. Vähentäminen - Reduction</p> <p>Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>Kokeet suunnitellaan siten, että eläinmäärät pysyvät mahdollisimman pieninä, kuitenkin vaarantamatta tuloksen oikeellisuutta. Joissakin koeasetelmissa eläimet läpikäyvät useita valikoituja kokeita. Tämä luonnollisesti vähentää lukumääräisesti koe-eläimien käyttöä. Kokeet tehdään loogisessa hypoteesien todentamisjärjestyksessä. Jyrsijämallien tilalla käytämme mahdollisuuksien mukaan solumalleja.</p>
<p>3. Parantaminen - Refinement</p> <p>a) Perusteet eläinlajin valinnalle.</p> <p>b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta?</p>	<p>A-B) Käytetyillä eläinmalleilla ja koeasetelmilla on laajasti tunnettu ja rationaalinen tieteellinen pohja esitetyissä tarkoituksissa. Hiirimallien käyttö on erityisen tärkeää, koska valmiiksi luotuja ja kuvattuja tutkimuksiimme soveltuvia muuntogeenisiä hiirimalleja on saatavilla. Monet aiemmat tutkimuksemme on kuvattu hiirimalleissa. Rottia</p>

<p>c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?</p>	<p>käytetään hiirten rinnalla erityisesti masennuksen stressimalleissa, sillä mallit toimivat odotusarvoisesti paremmin rotilla. Jyrsijöiden sijaan pyrimme käyttämään solumalleja kaikissa niissä tutkimusasetelmissa, joissa niiden osoitetaan mallintavan tieteellisiä ilmiöitä toivotulla tavalla. C) Eläimien vointia seurataan systemaattisesti. Mikäli eläimen osoitetaan kokevan kuvatuista ennakkohoitotoimenpiteistä (ml. kivun lievitys) huolimatta ennakoitua suurempaa haittaa, ryhdytään tarvittaviin toimenpiteisiin tilanteen korjaamiseksi. Kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä ilmenevää kipua lievitetään kipulääkityksellä, tarvittaessa jo ennen kirurgiaan ryhtymistä. Tarvittaessa eläin lopetetaan asianmukaisesti jo ennen varsinaisen eläinkokeen alkamista tai päättymistä eettisesti hyväksytyin menetelmin.</p>		
<p>ELLA täyttää: Tehdäänkö hankkeesta takautuva arviointi?</p>	<p>KYLLÄ</p>	<p>EI</p>	
		<p>X</p>	

<p>YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ JULKAISTAVAKSI NETISSÄ: Tiivistelmä 36-2019</p>			
<p>Hankkeen nimi</p>	<p>Onkolyyttisiin viruksiin perustuvien syöpähoitojen testaus</p>		
<p>Hankeluvan kesto</p>	<p>3 vuotta</p>		
<p>Avainsanat (enintään 5)</p>	<p>onkolyyttinen virus, syöpä, immunoterapia, terapeutti rokote</p>		
<p>Hankkeen tarkoitus</p>	<p>Perustutkimus</p>	<p>Kyllä</p>	<p><u>Ei</u></p>
	<p>Translaatio- tai soveltava tutkimus</p>	<p>Kyllä</p>	<p>Ei</p>
	<p>Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto</p>	<p>Kyllä</p>	<p><u>Ei</u></p>
	<p>Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi</p>	<p>Kyllä</p>	<p><u>Ei</u></p>
	<p>Lajien säilyttäminen</p>	<p>Kyllä</p>	<p><u>Ei</u></p>
	<p>Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus</p>	<p>Kyllä</p>	<p><u>Ei</u></p>
	<p>Oikeuslääketieteelliset tutkimukset</p>	<p>Kyllä</p>	<p><u>Ei</u></p>
	<p>Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito</p>	<p>Kyllä</p>	<p><u>Ei</u></p>
<p>Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)</p>	<p>Useisiin eri viruksiin perustuvia onkolyttisiä virus hoitoja on tällä hetkellä kliinisessä kehityksessä ja muutama tuote on jo päässyt markkinoille. Kliiniset kokeet ovat osoittaneet, että onkolyttiset virukset aiheuttavat voimakkaan immuuniaktivaation syöpäpotilaissa. Vain harvoissa tapauksissa immuuniaste kuitenkin kohdistuu syöpäkudokseen – suurimmaksi osaksi vaste kohdistuu virukseen itseensä. Tässä hankkeessa kehitetään uuden tyyppistä syövän immunoterapiaa, jossa yhdistetään onkolyttinen virus ja peptideihin perustuva syöpärokote. Alustavissa hiirikokeissa on havaittu, että</p>		

	<p>nämä kaksi teknologiaa yhdistämällä saadaan aikaan voimakkaampi syöpäkudokseen kohdistuva immuunivaste kuin kummallakaan teknologialla yksinään. Tämän hankkeen tavoitteena on 1) kehittää optimaaliset olosuhteet viruspartikkelien ja peptidien yhdistämiseksi niin, että aikaan saadaan mahdollisimman suuri immuuniaktivaatio syöpäkudosta kohtaan, sekä 2) tutkia PeptiCRAd:n immunologiaa ja syöpäkasvainten kasvun estäviä ominaisuuksia ja vertailla niitä pelkkään onkolyttiseen virushoitoon. 3) Projektin lopullisena tarkoituksena on osoittaa PeptiCRAd hoidon teho ja turvallisuus eläinmalleissa.</p>
<p>Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)</p>	<p>Syövän immuuniterapia on ottanut viimeisen vuosikymmenen aikana suuren harppauksen eteenpäin, kun checkpoint inhibiittorien käyttö on vakiintunut joidenkin immunologisesti responsiivisten syöpätyyppien hoidossa. Suurin osa syöpäpotilaista ei kuitenkaan hyödy näistä lääkkeistä sillä ne tuovat avun vain potilaille joiden immuunijärjestelmä spontaanisti tunnistaa syöpäkudoksen ja pystyy kehittämään immuunivasteen sitä kohtaan. PeptiCRAd teknologian avulla voidaan (teoriassa) opettaa kaikkien kiinteistä kasvaimista kärsivien potilaiden immuunijärjestelmä tunnistamaan syöpä ja täten herättämään immuunivaste syöpäkudosta kohtaan. Tämän seurauksena potilas todennäköisemmin hyötyisi checkpoint inhibiittoreista.</p>
<p>Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät</p>	<p>1700 hiirtä</p>
<p>Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä</p>	<p>Hiirille aiheutuu haittaa syöpäsolujen annostelusta, tutkittavien aineiden annostelusta, verinäytteiden otosta, sädehoidosta ja kuvantamisista. Kasvainten kasvu aiheuttaa eläimille pysyvää haittaa, joka on lievää/kohtalaista tuumorikoon lähestyessä lopetuskokoa. Virusten ja muiden hoitoaineiden pistoksista voi aiheutua lievää ärsytystä. Kokeen päätyttyä eläimet lopetetaan.</p> <p>Vakavuusluokat: kohtalainen</p>
<p>3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs</p>	
<p>1. Korvaaminen - Replacement</p> <p>Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?</p>	<p>PeptiCRAd:n/PeptiENV:n onkolyttistä vaikutusta on tutkittu syöpäsolulinjoissa <i>in vitro</i>, ja myös osa immunologisista kokeista tullaan tekemään ihmisen tai hiiren kaupallisilla immuunisolulinjoilla tai potilas näytteillä <i>in vitro</i>. Solulinjoissa saadut tulokset eivät korreloi kokonaisessa eläimessä nähtävien vaikutusten kanssa johtuen esimerkiksi immuunijärjestelmän kompleksisuudesta. Näiden eläinkokeiden tavoitteena on siis tutkia miten hoidot toimivat elävässä elimistössä: miten eläimen immuunijärjestelmä vaikuttaa hoitojen tehoon, miten kasvaimeen tai suoraan verenkiertoon annostellut hoidot</p>

	kulkeutuvat elimistössä, miten hoidot tehoavat ja onko niillä sivuvaikutuksia.		
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Ennen eläinkokeisiin siirtymistä, PeptiCRAd/PeptiENV kompleksi pyritään mahdollisimman hyvin optimoimaan fysiko-kemiallisella testauksella ja erilaisissa <i>in vitro</i> malleissa. Eläinkokeiden määrän minimoimiseksi niihin valitaan vain edellä mainituissa testeissä parhaiksi valikoituneet kandidaatit. Eläinkokeissa ryhmien koko pyritään saamaan riittävän isoksi (6-10 hiirtä per ryhmä riippuen kokeesta) jotta ryhmien väliset erot nähdään luotettavasti, jolloin koetta ei ole tarpeen toistaa epäselvän tuloksen vuoksi.		
3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?	<p>a) Kliiniseen käyttöön kehitettävä PeptiCRAd on tuotteena hyvin ihmis-spesifi ja sen vaikutuksia ja tehoa on vaikea tutkia kokonaisvaltaisesti ja luotettavasti muissa eliöissä kuin ihmisessä. Olemme tehneet kliinisistä PeptiCRAd kandidaateista ”hiiri-versiot”, joka koodaavat vastaavia hiiren immunojärjestelmää stimuloivia molekyylejä ja näitä versioita hyödyntäen voidaan tutkia immunologisia vaikutuksia immunokompetenteissa hiirissä ennen ihmisiin siirtymistä.</p> <p>b) Hiiri on eläimenä pieni ja sen genetiikka ja immunologia tunnetaan hyvin ja lisäksi on olemassa hiiren immunologiaan (erityisesti melanoomaan joka on yksi kliinisistä indikaatioistamme) liittyviä reagensseja ja tutkimustyökaluja joilla immuunijärjestelmän aktivoitumista voidaan helposti mitata.</p> <p>c) Eläinten yleistä hyvinvointia tarkkaillaan päivittäin. Niillä on ruokaa ja vettä jatkuvasti saatavilla. Eläimiä käsitellään rauhallisesti ja varmojin ottein ja ne nukutetaan ennen toimenpiteitä (kasvainsolujen injisointi, lääkeaineiden annostelu). Kokeissa noudatetaan mahdollisimman aikaisia lopetuskriteerejä.</p>		
ELLA täyttää: Tehdäänkö hankkeesta takautuva arviointi?	KYLLÄ	EI	
		X	

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ JULKAISTAVAKSI NETISSÄ: Tiivistelmä 37-2019			
Hankkeen nimi	Merimetsojen aiheuttama kuolleisuus Isojen meritaimenelle		
Hankeluvan kesto	2 kk		
Avainsanat (enintään 5)	Merimetso, meritaimen, uhanalaisuus, predaatio, telemetria		
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	<u>Kyllä</u>	Ei
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä	<u>Ei</u>
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Kyllä	<u>Ei</u>
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Kyllä	<u>Ei</u>

	Lajien säilyttäminen	Kyllä	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus	Kyllä	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Kyllä	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Kyllä	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Tavoitteena on tutkia, miten suuri vaikutus merimetsoilla on meritaimensmolttien hengissä säilymiseen vaelluksen alkuvaiheessa, jolloin taimenet vaeltavat pois joesta.		
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	Luonnossa syntynyt meritaimen on äärimmäisen uhanalainen ja kokonaan rauhoitettu laji Suomen merialueella sekä leveyspiirin 64° eteläpuolella. Toisaalta kalaa syövät merimetsokannat vahvistuvat rannikkoalueellamme jatkuvasti. Tutkimus toisi käsityksen siitä, miten suuri vaikutus merimetsoilla on Isojoella meritaimensmolttien kuolleisuuteen, sekä siitä, onko luonnontaimenten ja viljelyjen taimenten välillä eroa siinä, miten paljon niitä joutuu merimetsojen saaliiksi.		
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Meritaimen, 40 eläintä		
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Haittana on telemetrialähtetimen asentaminen kirurgisesti kalan ruumiinonteloon. Toimenpiteen jälkeen kalat vapautetaan takaisin jokeen. Vakavuusluokka: kohtalainen		
3R-menetelmien soveltaminen	Application of the 3Rs		
1. Korvaaminen Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	1. Replacement Peto (merimetsa) -saalis (meritaimen) -suhteiden arviointiin luonnossa ei ole in vitro -työkaluja.		
2. Vähentäminen Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	2. Reduction Eläinten määrä (20 kpl per taimenmuoto) on niin pieni kuin mahdollista, että voidaan saada edes suuntaa-antava arvio merimetsojen aiheuttaman kuolleisuuden suuruudesta.		
3. Parantaminen Perusteet eläinlajin valinnalle. Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta?	3. Refinement Lajina on meritaimen sen äärimmäisen uhanalaisuuden perusteella, eikä sen kuolleisuudesta merimetsopredaation seurauksena Suomessa ole tietoa. Kalat merkitsee tanskalainen spesialisti, jolla on yli 20 vuoden kokemus telemetriamerkkien kirurgisesta asettamisesta smoltteihin, jolloin varsinainen käsittelyaika jää mahdollisimman lyhyeksi.		

Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?			
ELLA täyttää: Tehdäänkö hankkeesta takautuva arviointi?	KYLLÄ	EI	
		X	

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ JULKAISTAVAKSI NETISSÄ: Tiivistelmä 38-2019			
Hankkeen nimi	Mutaatioiden synty DNA-korjauspuutoksissa soluissa		
Hankeluvan kesto	kolme vuotta		
Avainsanat (enintään 5)	hiiri, sukusolut, hedelmättömyys, kromosomit, kasvaimet		
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	<u>Kyllä</u>	Ei
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä	<u>Ei</u>
	Lakisäätöiden käyttö ja rutiinituotanto	Kyllä	<u>Ei</u>
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Kyllä	<u>Ei</u>
	Lajien säilyttäminen	Kyllä	<u>Ei</u>
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus	Kyllä	<u>Ei</u>
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Kyllä	<u>Ei</u>
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	<u>Kyllä</u>	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	DNA:n säilyminen muuttumattomana on tärkeää, jotta yksilöt ja niiden jälkeläiset olisivat elinkelpoisia ja terveitä. Yksi genomien tärkeistä suojamekanismeista on DNA-vaurioiden korjaus, joka varmistaa perimän eheyden solujen jakaantuessa ja sukusolujen muodostuessa. Jos DNA:n virheitä ei korjata, solujen toiminta voi häiriintyä, ja ne voivat esimerkiksi muuttua syövän esiasteeksi. DNA-vaurioiden korjausmekanismien säätelyä molekyylitasolla nisäkkäiden eri kudoksissa tunnetaan huonosti. Projektissa selvitetään mutaatioiden kerääntymistä kromosomeihin iän myötä eri kudoksissa, mm. ohutsuolen epiteelissä ja sukusoluissa. Hyödynämme olemassa olevaa hiirikantaa, jossa DNA-korjaus (DNA mismatch repair) ei toimi, mistä johtuen pieni määrä uusia pysyviä mutaatiota syntyy jokaisen solunjakaantumisen yhteydessä.		
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	Tutkimus palvelee perustutkimusta siten, että ymmärrys uusien mutaatioiden ja epänormaalien sukusolujen syntymekanismista lisääntyy. Pidemmällä tähtäimellä voi olla mahdollista kehittää diagnostisia testejä, joiden avulla voidaan todeta syövän esiasteita nykyistä varhaisemmassa vaiheessa tai selvittää hedelmättömyyden syitä lapsettomuusklonikoiden miespotilailla.		

Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Hiiri 600 eläintä		
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	<p>Vanhemmilla geenimuunnelluilla hiirillä on kohonnut kasvainalttius, ja siten niillä saattaa esiintyä kasvaimen aiheuttamaa kipua ja/tai muita hyvinvointiongelmia. Tutkimuksen päätteeksi hiiri lopetetaan.</p> <p>Vakavuusluokka: lievä</p>		
3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs			
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	<p>Kudosten välisiin eroihin mutaatioiden synnyssä vaikuttavat solujen altistuminen luonnollisille aineenvaihduntatuotteille, esim. ohutsuolessa suolistobakteerien tuottamille molekyyileille. Näitä fysiologisia olosuhteita ei pystytä luomaan koeputkessa. Sukusolujen mutaatioita ei ole mahdollista tutkia solulinjoissa. Siittiöiden kantasolut tarvitsevat kiveksen solu ympäristön kehittyäkseen toimiviksi siittiöiksi.</p>		
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	<p>Arvioitu määrä perustuu aiemmissa tutkimuksissamme riittäväksi todettuun hiirten määrään kussakin tutkittavassa aikapisteessä.</p>		
3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?	<p>Tutkimusta ei voida tehdä alemmilla lajeilla (esim. banaanikärpänen), koska kudostyypeissä ja niiden luonnollisessa ympäristössä sekä sukusolujen muodostumisessa on merkittäviä eroja alempien lajien ja nisäkkäiden välillä. Sen sijaan hiireissä eri elinten kudostyyppit ja sukusolujen muodostuminen/kehitys ovat tarpeeksi samankaltaisia ihmisen kanssa. Eläinkoe koostuu olemassa olevan kannan parituksesta, eikä aiheuta pysyvää haittaa. Eläimiä seurataan päivittäin. Jos hiiren käytöksessä, syömisessä tai liikkumisessa havaitaan poikkeavaa, niin eläin lopetetaan. Eläville eläimille ei tehdä toimenpiteitä.</p>		
ELLA täyttää: Tehdäänkö hankkeesta takautuva arviointi?	KYLLÄ	EI	
		X	

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ JULKAISTAVAKSI NETISSÄ: Tiivistelmä 39-2019

Hankkeen nimi	Zoonoosivirusdiagnostiikka		
Hankeluvan kesto	5 vuotta		
Avainsanat (enintään 5)	hanhi, diagnostiikka, virus		
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä	<u>Ei</u>
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	<u>Kyllä</u>	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Kyllä	<u>Ei</u>
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Kyllä	<u>Ei</u>
	Lajien säilyttäminen	Kyllä	<u>Ei</u>
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus	Kyllä	<u>Ei</u>
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Kyllä	<u>Ei</u>
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Kyllä	<u>Ei</u>
Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Zoonoosivirusdiagnostiikka (mm. TBEV, Chikungunya-virus, Sindbis-virus) potilasnäytteistä. Hanhen punasoluja käytetään reagenssina hemaglutinaation inhibitio -testeissä, testien tarkoituksena on spesifien virusvasta-aineiden määrittäminen potilasnäytteistä.		
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	Mahdollinen diagnoosi potilaalle. Tautien (vast-aineiden) esiintyvyytutkimukset populaatioissa.		
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Hanhi 30 eläintä		
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Eläimet kokevat hieman stressiä kiinniottotilanteessa ennen kuin tottuvat siihen. Totuttuaan pysyvät rauhallisina ja liikkumatta verenottotilanteessa. Neulanpistoon ne eivät yleensä juurikaan reagoi. Vakavuusluokka: lievä		
3R-menetelmien soveltaminen	Application of the 3Rs		
1. Korvaaminen	1. Replacement		
Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa	Testi perustuu hanhen punasolujen käyttöön, nämä säilyvät 3 viikkoa. Korvaavia testejä on kehitetty muihin diagnostiikkoihin, mutta ei tähän		

menetelmää ei voi käyttää?	tarkoitukseen.		
2. Vähentäminen Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	2. Reduction Määrä on minimissä punasolujen tarpeeseen nähden, mutta samasta hanhasta ei voi ottaa liian tiheästi verinäytettä, siksi tarvitaan useampi.		
3. Parantaminen Perusteet eläinlajin valinnalle. Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?	3. Refinement Hanhen punasoluja on käytetty hemagglutinaation inhibitiotestissä tietyille viruksille vuosikymmeniä ja menetelmät ovat vakiintuneita ja tälle systeemille validoituja.		
ELLA täyttää: Tehdäänkö hankkeesta takautuva arviointi?	KYLLÄ	EI	
		X	

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ JULKAISTAVAKSI NETISSÄ: Tiivistelmä 40-2019			
Hankkeen nimi	Lääkeaineiden tehon testaaminen myotubular myopathy (MTM), myotonisen dystrofian (DMSXL) ja Pompe- lihasrappeumatautiin prekliinisissä eläinmalleissa		
Hankeluvan kesto	Kolme vuotta		
Avainsanat (enintään 5)	hiiri, prekliininen lääkeainetutkimus, lihasrappeumasairaus		
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä	<u>Ei</u>
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	<u>Kyllä</u>	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Kyllä	<u>Ei</u>
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Kyllä	<u>Ei</u>
	Lajien säilyttäminen	Kyllä	<u>Ei</u>
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus	Kyllä	<u>Ei</u>
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Kyllä	<u>Ei</u>
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	<u>Kyllä</u>	Ei

<p>Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)</p>	<p>Lihasarpeumasairauksien hoitoon ei ole olemassa tehokkaita lääkkeitä. Lihasarpeumasairauksista aiheutuu potilaille hyvin vakavia oireita ja kärsimystä sekä yhteiskunnalle huomattavia kustannuksia. Yritys tarjoaa lääkekehitysteollisuudelle <i>in vivo</i> -eläinmalleja lupaavien lääkeaineiden prekliiniseen testaukseen sairauksissa, joihin ei ole olemassa hoitomuotoja. Tavoitteena on edesauttaa potentiaalisten lääkeaineiden etenemistä klinisiin kokeisiin.</p>
<p>Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)</p>	<p>Tavoitteena on kehittää uusia tehokkaita hoitomuotoja lihasrappeumasairauksiin. Tutkimusmallien käyttö edistää myös lihasrappeumasairauksien mekanismien ja vaikutusten ymmärtämistä eri sairauksissa, mikä edesauttaa uusien lääkkeiden ja lääkkeitömuotojen kehittämistä.</p>
<p>Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät</p>	<p>Hiiri, 8125</p>
<p>Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä</p>	<p>Tutkittavien eri transgeenisten hiirikantojen fenotyyppi on vakava. Eläimillä havaitaan mm. liikeaktiivisuuden vähenemistä ja progressiivisesti etenevää lihasten toiminnan heikentymistä. Osalla kannoista havaitaan myös ennenaikaista kuolleisuutta. Tutkimuksen päätteeksi eläimet lopetetaan. Lopetuksen jälkeen tarvittaessa kerätään veri- ja kudokset.</p> <p>Käyttäytymisestä, lääkinnästä ja muista toimenpiteistä aiheutuu eläimille kohtalaista haittaa.</p> <p>Vakavuusluokat: Vakava</p>
<p>3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs</p>	
<p>1. Korvaaminen - Replacement</p> <p>Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?</p>	<p>In vitro -mallit lihasrappeumataudin tutkimiseksi ovat hyvin rajalliset. Uusien lääkkeiden todellista tehoa tai vastetta sekä turvallisuutta voidaan tutkia luotettavasti vain koe-eläinmalleissa ennen klinisiä kokeita.</p>
<p>2. Vähentäminen - Reduction</p> <p>Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>Koeasetelmat on standardoitu ja niiden käytön pohjana on perusteellinen mallien validointityö. Validointityöllä varmistetaan että koe-eläinmalli käyttäytyy mallille kuuluvalla tavalla ja antaa oikeanlaisen tautivasteen. Koeasetelmissa ryhmän sisäinen variaatio minimoidaan mallivalidaatiotyöllä, joka määrittelee tilastollisesti tarvittavat ryhmäkoot (voima-analyysi).</p>

<p>3. Parantaminen - Refinement</p> <p>a) Perusteet eläinlajin valinnalle.</p> <p>b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta?</p> <p>c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?</p>	<p>Suuri osa keskushermostollisten kehityssairauksien eläinmalleista on kehitetty jyrsijöissä. Jyrsijöissä havaitut taudin mekanismit, vasteet nykyisille lääkkeille (jos on) ja eläinten käytön määrä suhteessa saatavaan informaatioon lääkeaineen tehosta ja turvallisuudesta ovat hyvät. Alemmilla selkärangaisilla tai <i>in vitro</i> -menetelmin ei voida saada samanlaista tietoa uusien lääkeaineiden tehosta, koska kyseiset menetelmät eivät ole riittävästi tutkittuja, eivätkä yleisesti hyväksytyjä ja käytettyjä. Tämän lisäksi näistä menetelmistä ei ole saatavissa tietoa tällä hetkellä käytettyjen lääkeaineiden vasteista, joita voitaisiin käyttää verrattaessa uusista lääkeaineista saatavia tuloksia.</p>		
<p>ELLA täyttää: Tehdäänkö hankkeesta takautuva arviointi?</p>	<p>KYLLÄ</p>	<p>EI</p>	<p>Takautuva arviointi tehdään hankkeen päättymisen jälkeen. Hakijan on toimitettava tiedot arviointia varten 3 kuukauden kuluessa päättymisestä. Arviointi tehdään 6 kuukauden kuluessa tietojen toimittamisesta ja tulokset lisätään yleistajuiseen tiivistelmään.</p>
	<p>X</p>		