

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 1-2018

Hankkeen nimi	Poikkeusolojen kenttäkirurgian toimenpideharjoitus	
Hankeluvan kesto	viisi vuotta	
Avainsanat	kirurgia, koulutus, sika	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Ei
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei
	Lajien säilyttäminen	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Kyllä
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tie- teellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	<p>Hankkeessa koulutetaan lääkäreille ampumavammojen ensihoitoa ja henkeä pelastavia hätäkirurgisia toimenpiteitä. Suomessa joutuu sairaalahoitoon vuosittain noin 150 potilasta ampumavamman vuoksi. Vaikka jokainen päivystävä kirurgi joutuu hoitamaan uransa aikana ampumavammapotilaita, vain hyvin harvalla kirurgille kertyy riittävä käytännön kokemus vaativien ampumavammojen leikkaushoidosta. Luodin osuma elintärkeään elimeen johtaa potilaan menehtymiseen ilman oikea-aikaisia ja oikealla tavalla tehtyjä hätäkirurgisia toimenpiteitä. Hätäkirurgisten toimenpiteiden oppiminen käytännössä riittäväällä tasolla on mahdollista vain opetusleikkauksien avulla, jossa kokenut kirurgi opettaa kädestä pitäen henkeä pelastavan hätäleikkaustekniikan ja vaurioituneen kudoksen oikeat käsitteilytavat. Opetusleikkauksessa havainnollistetaan myös luodin käyttäytyminen elävässä kudoksissa ja sen aiheuttama laajempi kudostuhovaikutus luodin repimän varsinaisen haavakanavan ympärillä. Leikkausopetuksessa kirurgi harjaantuu havaitsemaan ja erottamaan vaurioituneen kudoksen terveestä, jotta hän osaa poistaa riittävästi vaurioitunutta kudosta ampuma- haavan puhdistusleikkauksessa. Vaurioituneen kudoksen, jonka mikroverenkierto on tuhoutunut, jättäminen haavakanavan ympäristöön johtaa väistämättä ampumahaavan infektioon ja kudostuhoon sekä pahimmillaan potilaan menehtymiseen yleisinfektioon. Toimenpideharjoituksessa lääkärit oppivat ja harjaantuvat itsenäisesti suunnittelemaan ja toteuttamaan vaativien ampumavammojen leikkaustoimenpiteet niin normaali- kuin poikkeusolosuhteissa. Vaativien kirurgisten toimenpiteiden harjoittelu aitoa leikkaustilannetta vastaavalla eläinmallilla parantaa kirurgien leikkausvalmiuksia, mikä vähentää leikkausvirheiden ja komplikaatioiden riskiä ihmispotilaiden kirurgisessa hoidossa. Saavutettuja ampumavammapotilaan hoitotaitoja voidaan hyödyntää niin sairaaloiden normaaliolosuhteiden</p>	

	päivittäistoiminnassa kuin poikkeusolosuhteissa kotimaassa ja kansainvälissä humanitaarisissa tehtävissä.
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	Hankkeessa lääkärit oppivat toteuttamaan itsenäisesti vaativien ampumavammojen oikea-aikaiset leikkaustoimenpiteet ja harjaantuvat ampumavammapotilaiden hoidossa niin normaali- kuin poikkeusolosuhteissa.
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	sika, 200 eläintä
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Nukuttamattomille eläimille ei aiheuteta neulanpistoa suurempaa kipua. Leikkausta valmistelevat toimenpiteet ja varsinaiset leikkaus-toimenpiteet suoritetaan eläimen ollessa syvässä nukutustilassa. Nukutuksenaikaista lääkkeellistä kivunhoitoa tehostetaan selkäydinpuudutuksella. Kaikki eläimet lopetetaan välittömästi toimenpiteiden jälkeen. Vakavuusluokat: ei toipumista
3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs	
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	Ampumavammojen leikkaushoitoa voidaan harjoitella vain hyvin rajallisessa määrin muilla menetelmillä. Keinotekoinen muovianatomiamalli ei vastaa käsiteltävyydeltään elävää kudosta ja lääketieteelliseen opetukseen luovutetuilla vainajilla ei voida harjoitella verenvuodon kirurgista tyrehtyttämistä toimivan verenkierron ja veren hyytymisjärjestelmän puuttumisen vuoksi. Myöskään ampumavammojen kirurgisen hoidon kulmakiven, haavan riittävän laajan puhdistusleikkauksen, toteutusta ei voida harjoitella kuolleella kudoksella jolta puuttuu elävän kudoksen normaali haavareaktio (verenvuoto, lihassupistus, värimuutos).
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Eläinten lukumäärä on minimoitu suorittamalla mahdollisimman monta kirurgista toimenpidettä useamman kirurgin toimesta yhdelle eläimellä ennalta suunnitellun leikkaussuunnitelman mukaan.
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) Sika vastaa eläinlajeista parhaiten ihmistä sisäelinten anatomian ja koon sekä elintoimintojen osalta. b) Sika on käytettävissä olevista eläinmalleista sopivin kirurgisten erityisammattitaitojen kouluttamiseen poikkeusolosuhteita vastaavissa tilanteissa lajin anatomisten ja elintoimintojen ominaisuuksien vuoksi. c) Nukuttamattomille eläimille ei aiheuteta neulanpistoa suurempaa kipua. Eläimille annetaan kipulääkitys ennen toimenpiteitä. Rauhoitetuille eläimille tehdään selkäydinpuudutus ja kaikkien toimenpiteiden aikana eläimet pidetään yhtäjaksoisesti valvotusti syvässä nukutuksessa ja kipulääkityksessä. Eläin lopetetaan välittömästi toimenpiteiden jälkeen eläinlääkärin valvonnassa.

Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	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.
--	---

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 2-2018		
Hankkeen nimi	Hereillä olevilla rotilla tehtävä toiminnallinen magneettikuvantaminen traumamallissa	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	magneettikuvaus, EEG, trauma	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä, Ei
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei
	Lajien säilyttäminen	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tie- teellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Traumaattinen päänvamma aiheuttaa potilaissa usein vakavia kroonisia muutoksia (mm. epilepsia, masennus, kognitiiviset ongelmat), joita ei tällä hetkellä pystytä ennustamaan eikä hoitamaan. Hoitojen kehittämisen kannalta on ensiarvoisen tärkeää, että oireistolle löytyy non-invasiivisesti mitattavat biomarkerit. Kuvantaminen voi mahdollistaa tulevaisuudessa myös potilaiden yksilöllisen hoidon, mikä on välttämätöntä koska päänvamman jälkeinen taudinkuva vaihtelee erittäin paljon riippuen iskun paikasta, tyypistä ja voimakkuudesta. Toiminnallinen magneettikuvantaminen (fMRI) on monipuolinen kuvantamismenetelmä, joka mahdollistaa aivojen toiminnan tutkimisen kehoon kajoamatta, hyvällä aika- ja paikkatarkkuudella. Eläimillä tehtävissä fMRI-kokeissa nukutusaineet ovat kuitenkin merkittävä häirtatekijä, koska ne muokkaavat voimakkaasti aivojen perustoimintaa, vaikuttaen tutkimustuloksiin. Tästä syystä tässä hankkeessa hyödynnetään uudenlaista menetelmää, joka mahdollistaa fMRI-kuvantamisen hereillä olevilla rotilla. Kartoitamme em. menetelmällä aivokuorivaurion aikaansaamia toiminnallisia muutoksia aivoissa, mahdollista epilepsian kehittymistä ja mahdollisia uusia diagnoosi- ja/tai hoitokohteita. Tutkimuksissa käytämme fMRI:n lisäksi elektroenkefalografiaa (EEG) epileptisten kohtausten tunnistamiseksi; EEG tarjoaa erinomaisen aikaresoluution aivojen sähköisen toiminnan tutkimiseen	

	fMRIhin verrattuna. Positroniemissitomografian (PET) avulla pystymme kartoittamaan aivojen tulehdustilan aivokuorivaurion jälkeen. Lisäksi Neuroscore-motoriikkatestillä tutkimme rottien liikkuvuutta vaurion jälkeen.
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	Hereillä olevilla ja aivokuorivauriota mallintavilla rotilla tehtävä MRI-tutkimus palvelee epilepsian varhaisvaiheen diagnosointia, ja biomarkkerien löytämistä sekä lisää ymmärrystä aivojen toiminnan muutoksista vasteena aivokuorivaurioon. Lisäksi hereillä olevilla eläimillä saadut tulokset ovat paremmin siirrettävissä kliiniseen käyttöön (verraten tutkimuksiin, joissa on käytetty nukutusaineita).
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Rotta, 70 eläintä
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	<p>Tutkimuksissa eläimille ennakoitu kokonaishaitta on vakava. Eläimet totutetaan ensin olemaan hereillä MRI-laitteen kopioympäristössä. Hereillä tehtävän kuvantamisen on todettu aiheuttavan stressiä, mutta koulutuksen myötä stressitaso kuitenkin vähenee jo muutamien päivien jälkeen. Eläimet ovat hereillä kopioympäristössä tai MRI-laitteen sisällä kiinnitettyinä pehmustettujen tukien avulla, siten että eläinten vapaa hengitysliike ei esty. MRI-mittauksen aikana eläimet ovat lepotilassa (ei ulkoista ärsykettä).</p> <p>Eläimille aiheutetaan aivokuorivaurio (fluid percussion-model) syvässä nukutuksessa. Vamman jälkeisen seurantajakson aikana osa eläimistä voi saada haitaltaan lieviä tai kohtalaisia epileptisiä kohtauksia. Eläimiä pidetään verkko-väliseinillä varustetuissa parihäkeissä koko tutkimusjakson aikana mikä mahdollistaa eläinten välisen vuorovaikutuksen ja vähentää huomattavasti eläinten kokemaa kokonaisstressiä (vrt. yksittäishäkki).</p> <p>Vakavuusluokat: vakava</p>
3R-menettelmien soveltaminen - Application of the 3Rs	
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	Tavoitteena on kehittää MRI menetelmiä koko aivot kattavaan tutkimukseen, jolloin tietokonesimulaatiot, solu- tai leiketutkimukset eivät pysty tarjoamaan vaihtoehtoa.
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Arvio tarvittavasta eläinmäärästä perustuu aikaisempaan kokemukseemme hajonnasta vastaavista tutkimuksista sekä niiden avulla laskettuun voima-analyysiin
Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	a/b) MRI-tutkimuksia on tehty useilla eri eläinlajeilla (kädelliset, kissat, rotat, hiiret). Rottia käytämme niiden hyvän saatavuuden sekä hyvin tunnetun fysiologian ja anatomian vuoksi. Rotat ovat helppo kuvauskohde verrattuna hiiriin suurempien aivojen

	vuoksi. Rotille olemme myös kehittäneet aiemmin hereillä olevan kuvausmenetelmän. c) Eläinten fysiologisia toimintoja ja liikkeitä seurataan toimenpiteiden ajan, jotta voidaan varmistua stressin tasosta. Leikkauksien aikana eläimet ovat syvässä nukutuksessa, ja eläimille annetaan tarvittavat kipulääkkeet.
Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	KYLLÄ

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 3-2018

Hankkeen nimi	Kuulohavainto-oppiminen ja sen hermostollinen perusta	
Hankeluvan kesto	4 vuotta	
Avainsanat	Kuuloerotteluoppiminen, aivojen muotoutuvuus, puheen havaitseminen	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei
	Lajien säilyttäminen	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-oppetus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonien ylläpito	Kyllä
Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Oppiakseen ymmärtämään ja tuottamaan puhetta ihmisen täytyy ensin oppia kuulonvaraisesti erottelemaan erilaisia ääniteitä. Äänten erotteluoppimisen hermostollisia mekanismeja ei vielä tarkasti tunneta. Tutkimuksessa selvitetään puheäänneiden ja ei-puheäänneiden erottelua ja erottelun oppimista. Aivojen kenttäpotentiaaleja ja yksittäisoluvasteita erilaisiin äänikontrasteihin mitataan useista eri aivoalueista näiden mahdollisten vuorovaikutuksen tai itsenäisen roolin selvittämiseksi joko anestesian aikana tai hereillä olevilla eläimillä. Tämä jyrksijöillä tehtävä tutkimus paljastaa missä määrin puheääniä voidaan oppia erottelemaan ilman kielelliseen prosessointiin erikoistuneita aivoalueita. Lisäksi selvitetään mikä on aivokuoren eri solukerrosten ja talamuksen merkitys havainto-oppimiselle. Tämä tieto voi olla merkityksellistä esimerkiksi kielellisten häiriöiden ja oppimisvaikeuksien ymmärtämisessä.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	Joustava käyttäytyminen ja kommunikointi perustuvat paljolti kuuloaistiin. Tutkimus selvittää äänierottelun ja erityisesti puheen havaitsemisen ja oppimisen aivomekanismeja, jotka ovat vielä monelta osin tuntemattomia. Esimerkiksi tällä hetkellä ei ole selvää tapahtuuko hermostollisia muutoksia jo aivokuoren alaisissa alueissa vai vasta aivokuoren tasolla. Tällä tiedolla on	

	merkitystä esimerkiksi sisäkorvaistutusten käytön ja suunnittelun kannalta.
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	180 hiirtä tai rottia
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	<p>Eläimille koituu haittaa nukutuksesta ja leikkauksesta, jossa aivoihin asetetaan mittauselektrodit. Aivojen tilaa muunnetaan farmakologisesti (estetään kuuloaivokuoren toiminta väliaikaisesti) ja optogeneettiseen menetelmään perustuen. Yhdessä kokeessa mitataan valveilla olevia eläimiä siten, että niiden liikumista rajoitetaan. Tämä aiheuttaa todennäköisesti stressiä, mutta mittaukset ovat lyhytaikaisia. Eläimet lopetetaan aivojen kenttäpotentiaalimittausten jälkeen anestesian yliannoksella (rotat) tai niskavenytyksellä eläimen ollessa anestesiassa (hiiret).</p> <p>Vakavuusluokka: kohtalainen</p>
3R-menettelmien soveltaminen - Application of the 3Rs	
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	Terveillä ihmisillä on mahdoton tutkia aivokuorenalaisia alueita riittävällä ajallisella ja paikallisella tarkkuudella, mitä kuulohavainnon tutkimus vaatisi. Lisäksi vastaavanlainen aivotoiminnan manipulointi ei ole mahdollista eettisistä syistä ihmisillä. Nämä manipuloinnit mahdollistavat syy-seuraus-suhteiden selvittämisen aivoalueiden toiminnassa. Aivojen systeemisen toiminnan tasoa oppimiseen liittyen ei voida vastaavasti tutkia esimerkiksi soluviljelmissä.
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Olemme useiden vuosien ajan käyttäneet koe-eläinmalleja vastaavan kaltaisissa kenttäpotentiaalimittauksissa, joten pystymme hyvin arvioimaan riittävän eläinten määrän, jolla hypoteesin testaus on syytä suorittaa. Kokeelliset manipuloinnit on suunniteltu niin, että ne ovat mahdollisimman vaikuttavia (esimerkiksi pitkät äänille altistamisajat oppimisprosessia tutkittaessa), jolloin tarvittava eläinmäärä voidaan pitää pienenä.
3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?	Kehittyneiden nisäkkäiden käyttö on perusteltua, jotta tuloksia voidaan parhaiten verrata ihmisillä tehtäviin kokeisiin, joita me ja muut ryhmät tekevät laajalti aiheen parissa. Rotilla ja hiirillä on kehittynyt kuuloaisti ja niiden käyttöön perustuva eläinmalli on paras, sillä näiden eläinten aivotoiminnasta on jo paljon tarvittavaa perustietoa. Eläimille aiheutuva haitta minimoidaan käyttämällä suurimmaksi osaksi nukutettuja eläimiä ja riittävää kivunpoistoa ja anestesiaa leikkausten yhteydessä. Valveilla olevien eläinten mittauksessa eläimiä totutetaan mittauksiin vähä vähältä ja tarvittaessa käytetään rauhoittavaa lääkitystä.
Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	Ei

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 4-2018

Hankkeen nimi	Lääkeaihiot hermostovaurion parantamiseksi	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	lääkeaihio; selkäydintrauma; soluväliaine; regeneraatio	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei
	Lajien säilyttäminen	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Kyllä
Hankkeen tavoitteet (esim. tie- teellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	<p>Traumaattinen aivovaurio ja selkäydinvaurio aiheuttavat valta- via inhimillisiä tragedioita ja kustannuksia yhteiskunnille. Yksis- tään USA:ssa arvioidaan olevan noin 5 000 000 aivovauriosta kärsivää potilasta ja noin 260 000 selkäydinvauriosta kärsivää potilasta.</p> <p>Vauriot syntyvät tyypillisesti erilaisissa tapaturmissa, kuten liikenneonnettomuuksissa. Pelkästään USA:ssa aivovaurioiden arvioidaan aiheuttavan yhteiskunnalle noin 60 miljardin dollarin kustannukset vuodessa, ja selkäydinvaurioiden aiheuttamiksi kustannuksiksi arvioidaan noin 14.5 miljardia dollaria vuodessa. Keskushermostovaurion kokeneet potilaat voivat joutua elä- mään rullatuolin varassa lopun elämänsä ja tarvitsevat siten monen tyyppistä hoitoa ja tukea. Hermosoluyhteydet re- generoituvat huonosti aivovaurion ja selkäydinvaurion jälkeen. Yhtään varsinaisesti parantavaa hoitoa ei ole tällä hetkellä käy- tettävissä; ainoastaan oireita lievittäviä hoitoja, kuten turvotuk- sen ja kivun hallinta, käytetään lääkkeellisinä hoitoina. Lääketie- teellinen tarve uusien hoitostrategioiden kehittämiseen on si- ten ilmeinen. Terapia jonka seurauksena yksilö pystyisi liikku- maan ja selviämään omatoimisesti halvauksen aiheuttavan ai- vovaurion tai selkäydinvaurion jälkeen, olisi todellinen lääketie- teellinen läpimurto.</p> <p>Hankkeessa selvitetään kahden lääkeaihion regeneraatiota edistävää vaikutusta selkäydintrauman malleissa. HB-GAM on fysiologisesti keskushermostossa korkeina pitoisuuksina esiin- tyvä erilaistumistekijä joka tarttuu soluväliaineeseen. Prota- miini taas on ihmisen lääkkeeksi hepariini-vaikutuksen pysäyttä- miseksi hyväksytty proteiini, joskin sillä ja sen polyetyleenigly- kolilla käsitellyllä johdannaisella on alustavien tulostemme mu- kaan jonkin verran toksisia vaikutuksia jotka häviävät käytettä- essä protamiinin fragmenttia (pienimolekulaarinen protamiini) kokopitkän molekyylin sijaan. Lääkeaihioiden valinta perustuu</p>	

	suorittamiimme tutkimuksiin hermosoluviljelmillä, joissa todetaan regeneraatiota edistävä vaikutus soluissa jotka viljellään hermoston soluväliainetta muistuttavalla matriksilla.
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	Hanke edistää uusien hoitostrategioiden kehittämistä ja parhaassa tapauksessa johtaa keskushermoston plastisuutta ja regeneraatiota edistävän biologisen lääkkeen käyttöön. Parhaassa tapauksessa hankkeesta saadaan valmiiksi ns. "proof-of-principle" soluviljelmiä ja koe-eläimiä käyttäen, minkä jälkeen päästään kokeilemaan biologista lääkettä ihmisellä ns. Faasi 1:n kliinisessä tutkimuksessa, joka on tarkoitus aloittaa ensisijaisesti selkäydinvaurion hoitoon.
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Hiiri, 1940; rotta, 600 eläintä.
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Hankkeessa eläimille aiheutuu haittaa kirurgisesta selkäydinvaurion indusoinnista, lääkkeiden annostelusta sekä käyttäytymistutkimuksista. Selkäydinvaurion jälkeen hemitrauman kokeilla eläimillä on väliaikainen (1-3 päivää) vasemman tai oikean puolen halvaantuminen. Kirurgian jälkeinen kipu kestää noin 3 päivää jolloin eläimet liikkuvat vähän ja voivat menettää maksimissaan 25% painostaan. Ensimmäisen viikon loppuun mennessä selkäydinvaurion läpikäyneet eläimet aktivoituvat ja aloittavat normaalin syömisen ja saavuttavat takaisin menettämänsä painoan. Ne eläimet jotka eivät saavuta itsenäistä liikumista ja syömiskäyttäytymistä 4 päivää vaurion aiheuttamisesta jälkeen lopetetaan. Eläimet lopetetaan kokeen päätyttyä. Vakavuusluokat: vakava
3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs	
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	Soluviljelymallien perusteella tapahtuva lääkeaihioiden seulonta vähentää huomattavasti koe-eläinten käyttöä. Työssä on tähän mennessä selvitetty laajasti lääkeaihioiden regeneraatiota edistävää vaikutusta käyttämällä keskushermoston soluja viljelmässä. Menetelmässä seurataan lääkeaihioiden kykyä edistää hermosoluverkostojen kehittymistä viljelmässä. Kudoksen hermosoluverkostot ovat kuitenkin monimutkaisia rakenteita, eikä niiden kaikkia ominaisuuksia voida todentaa soluviljelmässä. Siksi lupaavimmat lääkeaihiot on tutkittava lisäksi elävässä eläimessä.
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Käytettävät menetelmät ovat tieteellisen kirjallisuuden perusteella validoituja, mikä odotettavasti vähentää turhia toistoja ja siten käytettäviä eläinmääriä.
3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle.	a, b) Hiirimallien käytöllä on regeneraatiotutkimuksessa keskeinen asema, ja käytettävät koeasetelmat ovat hyvin testattuja nimenomaan hiirillä. Transgeeniset eläinmallit, joita regeneraatiotutkimus käyttää, ovat nimenomaan saatavissa

<p>b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta?</p> <p>c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?</p>	<p>hiirinä ja mahdollisesti tulevaisuudessa tarvittavat transgeeniset mallit tulevat mitä todennäköisimmin edelleen perustumaan hiiren käyttöön koe-eläimenä.</p> <p>c) Kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä ilmenevää kipua ja turvotusta lievitetään kipulääkityksellä ja steroidilääkityksellä, tarvittaessa jo ennen kirurgiaan ryhtymistä. Lisäksi eläinten toimimista edistetään käyttämällä pehmeää ja lämmittävää pesämateriaalia, lämmittävää alustaa ja nestemäistä ruokaa.</p>
<p>Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi</p>	<p>KYLLÄ</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>

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 5-2018		
<p>Hankkeen nimi</p>	<p>Allergisen tulehduksen syntymekanismit</p>	
<p>Hankeluvan kesto</p>	<p>kolme vuotta</p>	
<p>Avainsanat</p>	<p>Allergia, atopia, immuunipuolustus, toleranssi,</p>	
<p>Hankkeen tarkoitus</p>	<p>Perustutkimus</p>	<p>Kyllä</p>
	<p>Translaatio- tai soveltava tutkimus</p>	<p>Kyllä</p>
	<p>Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto</p>	<p>Ei</p>
	<p>Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi</p>	<p>Ei</p>
	<p>Lajien säilyttäminen</p>	<p>Ei</p>
	<p>Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus</p>	<p>Ei</p>
	<p>Oikeuslääketieteelliset tutkimukset</p>	<p>Ei</p>
	<p>Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito</p>	<p>Kyllä</p>
<p>Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)</p>	<p>Allergia ja atooppiset sairaudet ovat yleistyneet länsimaissa viime vuosikymmeninä. Allergian kehittymisessä on keskeisessä roolissa immuunijärjestelmän toiminnan vääristyminen ja immuunipuolustuksen solujen reagoiminen normaalisti harmittomiin ympäristön allergeeneihin. Allergisen tulehduksen välittäjinä toimivat yhteistyössä sekä synnynnäisen että adaptiivisen immunitetin solut. Tutkimuksessa selvitetään muutoksia solujen toiminnassa, kun hiirille aiheutetaan tulehdustila erilaisilla immuunipuolustusta aktivoivilla aineilla. Erityisesti tutkitaan solujenvälisen tulehduksen välittävien liukoisten välittäjäaineiden (sytokiinien) toimintaa.</p>	
<p>Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)</p>	<p>Allergia ja atooppiset sairaudet koskettavat huomattavan suurta osaa väestöstä nykyään länsimaissa, aiheuttaen merkittävää haittaa elämänlaadulle. Niiden syntymekanismien selvittäminen on ensiarvoisen tärkeää, jotta niitä jatkossa osattaisiin paremmin hoitaa ja ennaltaehkäistä. Erityisesti se, onko elinympäristömme mikrobiologinen "kaventuminen" lisäämässä allergisten sairauksien ilmentymistä on kriittinen tieto.</p>	

Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	hiiri, 400 eläintä
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Eläimille koituu haittaa verinäytteenotoista, annosteluista, paikallisista allergisista reaktioista sekä yleistyneestä allergisesta reaktiosta. Keuhkoihin hengitetyt bakteeri- ja virusinfektiota jäljittelevät molekyylit tai allergeenit saattavat aiheuttaa hengitystieärsytystä. Vatsaonteloon annostellut aineet saattavat johtaa hiirillä peritoniittiin 24-96 tunnin sisään, jolloin eläin lopetetaan. Kokeiden päätteeksi hiiret 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?	Kokeissa tutkittavat immunologiset reaktiot ovat erittäin monimutkaisia ja monien solutyypin positiivisten ja negatiivisten takaisinkytkentöjen tulos. Vastaavanlaisten olosuhteiden ja reaktioiden jäljitteleminen on mahdotonta solu- ja kudokselleilla.
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Eläimiä käytetään minimimäärä, jolla saavutetaan tilastollinen merkitsevyys. Tarpeettomia toistoja vältetään, yksittäisessä kokeessa maksimoidaan käytetystä hiirestä saatava tieto (käytetään mahdollisuuksien mukaan useita kudoksia samasta hiirestä).
3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitettu minimoida?	a) Kokeisiin valittiin hiiri koska se on erittäin paljon käytetty koe-eläinmalli immunologiassa ja immuunivasteen tutkimisessa hiiressä on paljon käytävissä olevia työkaluja. b) Hiiri on geneettisesti lähempänä ihmistä kuin vähemmän kehittyneet eläinlajit ja sen immuunijärjestelmä tunnetaan verrattain hyvin. Geenikohtaisia toiminnallisia kokeita varten erilaisia geenimanipuloituja hiiriä on saatavilla paremmin kuin muita koe-eläimiä. Tutkimusmenetelmiä (vastaaineita, PCR alukkeita, ELISA kittejä jne) on vuosien mittaa optimoitu niiden juuri hiirille. c) Hiirille aiheutunut stressi minimoidaan ammattimaisella ja varmallalla käsittelyllä kokeiden aikana. Menetelmävaihtoehdoista valitaan sellaiset, jotka tuottavat mahdollisimman vähän haittaa eläimille. Hiiret lopetetaan ennen kokeen suunniteltua lopetusajankohtaa, jos niiden yleiskunto (painon lasku, levottomuus, juomisen ja/tai syömisen lopettaminen, ripuli) osoittaa heikkenemisen merkkejä.
Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	Ei

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 6-2018

Hankkeen nimi	Clostridium botulinumin neurotoksiinituotantoon ja taudinaiheutukseen vaikuttavat tekijät	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	Clostridium botulinum, botulinumneurotoksiini, botuliini, botulismi	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei
	Lajien säilyttäminen	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tie- teellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	<p>Clostridium botulinum –bakteeri tuottaa kasvaessaan voimakainta tunnettua myrkyä, botuliinia, joka on hermomyrky ja aiheuttaa ihmiselle henkeä uhkaavan botulismien. Botulismille on tyypillistä neliraajahalvaus. Yleisimmin botulismi saadaan ruokamyrkytyksenä kun C. botulinumin itiöitä on joutunut ruokaan ja ne ovat ruuan säilytyksen aikana itäneet, lisääntyneet ja tuottaneet botuliinia. Erityisesti pakattuihin ja pitkään säilytetäviin elintarvikkeisiin liittyy botulismiriski. Tekijöitä, jotka vaikuttavat C. botulinumin neurotoksiinituotantoon tai toksiinin taudinaiheutukseen ihmisen elimistössä, ei tunneta hyvin. Tässä tutkimuksessa selvitetään näitä tekijöitä.</p>	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyötyä hankkeen tuloksista)	<p>C. botulinum –kantojen neurotoksiinituotannon säätelymekanismien ja toksiinin rakenteeseen ja taudinaiheutukseen liittyvien proteiinien tunteminen on välttämätöntä niin botulismien epidemiologian ja patogeneesin ymmärtämisen ja hoitokeinojen kehittämisen kuin elintarvike- ja lääketeollisuuden prosessien hallitsemisen kannalta. Tutkimuksella tuotetaan tärkeää perustietoa, jonka avulla elintarvikkeisiin liittyvää botulismiriskiä voitaisiin hallita nykyistä paremmin.</p>	
Käytettävät eläinlajit ja eläin- määrät	hiiri, 3500 kpl	
Ennakoidut haitat eläimille, arvi- oidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	<p>Koe perustuu näyteutteen ruiskuttamiseen hiiren vatsaonteloon (ip) tai annostelemiseen suun kautta (po) ja botulismille tyypillisten oireiden havaitsemiseen positiivisten näytteiden kohdalla. Näytteenantotoimenpide aiheuttaa eläimille lievää ja lyhtyaikaista kipua tai stressiä. Botulismi aiheuttaa eläimille halvaantumisoireet, mutta ei kipua eikä tajunnanmenetystä. Halvauksen edetessä hengitys vaikeutuu ja pysähtyy kokonaan.</p>	

	<p>Eläimet pyritään lopettamaan ennen taudin etenemistä tähän vaiheeseen. Seuranta-ajan päätyttyä eläimet lopetetaan.</p> <p>Vakavuusluokat: vakava</p>
3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs	
<p>1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?</p>	<p>Hiiren letaalikoe on ainoa botulinumneurotoksiinin osoittamiseen standardoitu menetelmä. Koe osoittaa myös toksiinin biologisen aktiivisuuden, mikä ei ole mahdollista esim. tutkimuskäyttöön suunnitelluilla immunologisilla tai DNA/RNA-pohjaisilla in vitro -testeillä.</p>
<p>2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>Tutkimuksessa seulotaan suuri määrä C. botulinum GM-kantoja in vitro -testein (ELISA/qPCR) ja vain lupaavimmat kandidaatit valitaan hiirikokeeseen geenimutaation aiheuttaman toksiiniaktiivisuuden muutoksen osoittamiseksi. Sopivimmat näytelaimennokset valitaan hiirikokeeseen ELISA-testin tulosten perusteella ja kokeen ensimmäisessä vaiheessa seulotaan sopivimmat 10-kertaiset näytelaimennokset käyttämällä 2 hiirtä/näytelaimennos. Varsinaisessa toksisuuskokeessa käytetään tarkempaa laimennossarjaa ja tutkitaan 5 hiirtä/näytelaimennos tilastollisen luotettavuuden takaamiseksi.</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>a, b) Hiiren herkkyys botulinumneurotoksiinille on samaa luokkaa kuin ihmisen, mikä puoltaa hiiren käyttöä toksiiniosoitustestissä. Hiiren letaalikoe on ainoa botulinumtoksiinin osoittamiseen tarkoitettu standardimenetelmä.</p> <p>c) Eläimet lopetetaan tyyppisten botulismioireiden (tai muiden sairauden oireiden) ilmaannuttua. Botulismi aiheuttaa eläimille halvaantumisoireet, mutta ei kipua eikä tajunnanmenetystä. Halvauksen edetessä hengitys vaikeutuu ja pysähtyy kokonaan. Eläimet pyritään lopettamaan ennen taudin etenemistä tähän vaiheeseen.</p> <p>Vatsaonteloon (ip) näytettä ruiskutettaessa injektion jälkeen eläimiä seurataan 1-2 h välein ensimmäisen 12 h aikana, jolloin 95 %:ssa tapauksista botulismioireet kehittyvät. Laboratoriolamme on pitkäaikainen kokemus ip-testin oireiden kehittymisen seuraamisessa.</p> <p>Suun kautta (po) näytettä annosteltaessa tehdään ensin po-pilottikoe, jonka tarkoituksena on kartoittaa mahdollisimman aikaisessa vaiheessa ilmenevät, botulismiin johtavat irreversiibelit oireet, joiden perusteella eläimet voidaan lopettaa ennen varsinaisen systeemisen botulismioireiden kehittymistä ja siten vähentää eläinten kokemaa kärsimystä (humane end point). Pilottikokeen tulosten perusteella valitaan sopiva seurantatiheys varsinaisiin toksisuuskokeisiin.</p>

Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	KYLLÄ 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.
--	--

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 7-2018		
Hankkeen nimi	Heart4Oxygen	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	Sydänlihas, myoglobiini; Suoliliitos, aitiopainesyndrooma	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Ei
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei
	Lajien säilyttäminen	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tie- teellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	<p>Avosydänkirurgiassa noin 20 % operoiduista potilaista saa ohimenevän sydämen vajaatoiminnan leikkauksen jälkeen. Usein tila voidaan hoitaa lääkkein ja hoitotoimenpitein, mutta tämä voi vaatia pitkiäkin ja kalliita tehohoitojaksoja. Pahimmillaan tila voi johtaa potilaan kuolemaan. Hankkeellamme selvitetään leikkauksen aikaisen sydänlihaksen happitason monitoroinnin mahdollisuuksia edellä mainitun tilan ennaltaehkäisemiseksi ja hoitamiseksi.</p> <p>Vatsaleikkauksissa suoliliitoksen huono paraneminen aiheuttaa vaikeita ja kalliita ongelmia. Suoliliitoksen sauman verenkierron arviointi voi ennaltaehkäistä liitoksen repeämistä.</p> <p>Lihasaitiopainesyndrooma on edelleen vaikeasti todettavissa oleva tila, jossa lihasten verenkierto on heikentynyt lihasten turvotessa periksi antamattoman lihaskalvon sisällä. Lihaksen turpoaminen aiheuttaa näin noidankehän, jossa verenkierto heikkenee turvotuksen lisääntyessä. Lihaskuolio saattaa johtaa raajan ja munuaistoiminnan menettämiseen. Tilan diagnosointi ajoissa parantaa hoidon laatua olennaisesti.</p>	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyötyä hankkeen tuloksista)	Hankkeen pääasiallisena tarkoituksena on kehittää avosydänkirurgiaan sydämen vointia reaaliaikaisesti monitoroiva ratkaisu. Mikäli menetelmä toimii sioilla, voidaan sen käyttöä soveltaa myös ihmisillä. Vastaava menetelmä on käytössä muissa elinryhmissä, mutta sydämen mittauksessa on omat vaikeutensa, jotka uskomme pystyvämme ratkaisemaan. Toimivalla mittarilla pystyttäisiin parantamaan avosydänleikkausten tuloksia.	

	<p>Suoliliitosten verenkierron arviointi parantaa vatsaleikkausten tasoa ja saattaa vähentää suoliliitosten myöhäisrepeämisiä, jotka ovat katastrofaalisia pulmia, joissa esiintyvyys on 0-30%, tavallisesti 2-5% suolileikkauksista.</p> <p>Lihasaiiopaineen mittaukseen sopivalla laitteistolla voidaan auttaa äkillisesti loukkaantuneita potilaita sairaalaolosuhteissa, mutta myös kroonisesti oirehtivien juoksua harrastavien potilaiden diagnostiikka voidaan parantaa ja välttää turhia toimenpiteitä (nk. penikkataudin leikkaus).</p>
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Sika, 50 kpl
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	<p>Terminaalianestesian kokeissa eläimet nukutetaan ja lopetetaan leikkauksen yhteydessä. Eläimet kokevat haittaa paastosta ja sedaatiolääkkeiden annostelusta terminaalitoimenpiteissä. Leikkauksen aikainen kipu hoidetaan modernein lääkityksin parhaalla mahdollisella tavalla. Lopettaminen toteutetaan pysäyttämällä sydän nukutuksen aikana.</p> <p>Seurantakokeessa eläimet saavat toipua leikkauksesta. Eläimelle aiheutuu haittaa sydänleikkauksessa tehdyistä rintaontelon avauksesta. Osalla eläimistä on ollut leikkauksen aikana sepelvaltimokierron vajoaus, josta voi aiheutua väliaikaisen sydämen vajaatoiminnan oireena lievää hengenahdistusta. Eläimiä seurataan 3-4 viikkoa, jonka jälkeen ne nukutetaan uudelleen, sydämen toiminta tutkitaan ja eläin lopetetaan näytteiden ottamista varten. Eläimiä vältetään jättämällä ilman lajitoiveria. Jos sarjan aikana tulee tilanne, jossa eläin olisi yksin, hankitaan lajitoiveri.</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>Kyseessä on esikliininen tutkimus. Tästä syystä on erityisen tärkeää käyttää sikaa, jonka sydämen sepelvaltimoanatomian ja toiminnan tiedetään muistuttavan erittäin läheisesti ihmisen sydämen anatomiaa ja toimintaa. Myös sian hemoglobiiniin ja myoglobiinin molekyyliarakenteiden tiedetään olevan hyvin läheisesti samat kuin ihmisellä.</p> <p>Korvaavaa muuta menetelmää ei ole käytössä. Onnistuneiden eläinkokeiden jälkeen vastaava tutkimus voidaan jatkossa toteuttaa kliinisessä potilasaineistossa turvallisesti.</p>
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Eläinten lukumäärät on minimoitu voima-analyysin perusteella, sekä aiempaan kokemukseen ja kirjallisuuteen tukeutuen.
3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle.	<p>a) Sian sydämen koko ja anatomia vastaavat läheisesti ihmistä.</p> <p>b) Sian koko mahdollistaa humaani-leikkausta vastaavat olosuhteet. Voimme suoraan soveltaa ihmistoimenpiteissä käytettyä</p>

<p>b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta?</p> <p>c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?</p>	<p>välineistöä. Mikäli käytetty menetelmä/laite osoittautuu toimivaksi se voidaan ottaa suoraan käyttöön kliinisessä toiminnassa ihmisillä.</p> <p>c) Eläimille annetaan riittävä sopeutumisaika ennen toimenpiteitä. Eläimet totutetaan ihmisiin ja käsittelyyn sopeutumisaikan aikana käyttämällä palkkioita apuna. Pitkä sopeutumisaika mahdollistaa sikojen tuntemisen yksilötasolla, jolloin on helpompi huomata muutokset kunkin yksilön hyvinvoinnissa. Sikoja käsitellään ottaen huomioon niiden lajityypillinen käytös ja valitaan menetelmät, jotka aiheuttavat mahdollisimman vähän stressiä eläimille esimerkiksi välttämällä eläinten kiinnipitoa. Esilääkityksistä huolehditaan. Kaikki toimenpiteet tehdään nukutettuna. Eläinten kipua lääkitään riittävästi toimenpiteitä ennen, niiden ajan, sekä niiden jälkeen. Eläimiä tarkkaillaan ja hoidetaan asianmukaisesti koulutetun eläinhoitajan toimesta. Mikäli eläimen käyttäytymisestä voidaan päätellä eläimen olevan kipeä, kipulääkityksestä huolehditaan. Jos eläimillä havaitaan muita poikkeavuuksia, niistä huolehditaan asianmukaisesti.</p>
<p>Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi</p>	<p>Ei</p> <p>Takautuva arviointi tehdään hankkeen päättymisen jälkeen. Hankijan on toimitettava tiedot arviointia varten 3 kuukauden kuluessa päättymisestä. Arviointi tehdään 6 kuukauden kuluessa tietojen toimittamisesta ja tulokset lisätään yleistajuiseen tiivistelmään.</p>

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 8-2018																	
<p>Hankkeen nimi</p>	<p>Isotooppitutkimukset pieneläinmalleissa</p>																
<p>Hankeluvan kesto</p>	<p>3 vuotta</p>																
<p>Avainsanat</p>	<p>Isotooppikuvantaminen, onkologia, neurologia, autoradiografia, biodistributio</p>																
<p>Hankkeen tarkoitus</p>	<table border="1"> <tr> <td>Perustutkimus</td> <td>Ei</td> </tr> <tr> <td>Translaatio- tai soveltava tutkimus</td> <td>Kyllä</td> </tr> <tr> <td>Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto</td> <td>Ei</td> </tr> <tr> <td>Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi</td> <td>Ei</td> </tr> <tr> <td>Lajien säilyttäminen</td> <td>Ei</td> </tr> <tr> <td>Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus</td> <td>Ei</td> </tr> <tr> <td>Oikeuslääketieteelliset tutkimukset</td> <td>Ei</td> </tr> <tr> <td>Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito</td> <td>Ei</td> </tr> </table>	Perustutkimus	Ei	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei	Lajien säilyttäminen	Ei	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Perustutkimus	Ei																
Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä																
Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei																
Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei																
Lajien säilyttäminen	Ei																
Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei																
Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei																
Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei																
<p>Hankkeen tavoitteet (esim. tieteel- linen tieto, jota haetaan taikka tie- teelliset tai hoidolliset tarpeet)</p>	<p>Isotooppikuvantamisella voidaan tutkia lääkeaineiden hoidol- lista vaikutusta eri tautimalleissa. Isotooppikuvantamista voi- daan hyödyntää myös uusien hoitoaineiden ADME-profiilia (Ad- ministration, Distribution, Metabolism, Excretion) tutkittaessa.</p>																

<p>Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)</p>	<p>Isotooppikuvantamista käytetään myös kliinisessä tutkimuksessa ja diagnostiikassa. Kuvantamisella voidaan pienentää käytettävien eläinten lukumäärää, koska variaatio ryhmän sisällä on usein hyvin pientä. Kokemuksemme perustella kuvantamisella saatavat tulokset ovat myös hyvin toistettavissa. Samaa eläintä voidaan kuvata useassa eri aikapisteessä. Näin ollen taudin etenemistä voidaan seurata yksittäisessä yksilössä, jolloin tarvittavien eläinten määrä on pienempi. Kuvantaminen itsessään on kivuton toimenpide.</p> <p>Sekä neurologisessa että onkologisessa tutkimuksessa käytetään samantyyppistä kuvantamisprotokollaa sekä eläimissä että ihmisissä. Näin ollen kuvantamisella seurattuja muutoksia hoidon vaikutuksesta voidaan luotettavasti käyttää myös kliinisessä hoidon vaikutuksen tutkimuksessa.</p>
<p>Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät</p>	<p>Rotta 600 kpl Hiiri 1000 kpl</p>
<p>Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä</p>	<p>Kuvantaminen itsessään on melko harmiton toimenpide eläimille. Kuvantamista varten eläimeen annostellaan yleensä suonensisäisesti radioaktiivista ainetta, eläin nukutetaan ja kuvataan. Annostelu voi olla joko ilman anestesiaa tai anestesiassa. Kuvaukset kesto korkeintaan 3 tuntia, yleisimmin 30 – 60 min. Kuvauksen jälkeen eläimen annetaan herätä ja sen kunto tarkkaillaan. Eläimet lopetetaan kokeen päätyttyä.</p> <p>Vakavuusluokka: 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>Kun halutaan tutkia erilaisia ihmisillä esiintyviä sairauksia, ovat eläinmallit luotettavin tietolähde verrattaessa solukokeisiin tai alkeellisiin eläimiin. Lisäksi jos halutaan tutkia jonkin aineen vaikutusta hidastaa taudin etenemistä, biodistributiota, kertymistä ja erittymistä elimistössä, täytyy elinrakenteiden ja toimintojen olla lähellä ihmisen vastaavia.</p>
<p>2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>Tässä mainittujen kuvantamistekniikoiden käytöllä pienennetään tarvittavaa eläinmäärää, koska samaa eläintä voidaan käyttää useassa eri aikapisteessä ja eläintä ei tarvitse lopettaa tulosten saamiseksi, joten luotettavat tulokset saadaan pienempiä eläinmääriä käyttämällä. Kuvantamisella saadaan yleisesti ottaen hyvin pieni hajonta tuloksiin. Näin ollen usein pienellä ryhmäkoolla saadaan luotettavat ja vertailukelpoiset tulokset.</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>Eläimen kokema kipu tai tuska ei kasva, vaikka se kuvattaisiin useamman kerran. Kuvantaminen tässä hakemuksessa esitetyillä menetelmillä parantaa eläinten hyvinvointia erityyppisiä tautitiloja tutkittaessa, koska tulosten saamiseksi eläin tarvitsee ainoastaan nukuttaa sekä mahdollisesti annostella merkkiainetta.</p>

Hankkeesta ei tehdä / tehdään ta- kautuva arviointi	Ei
--	----

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 9-2018		
Hankkeen nimi	Lyhytnokkahanhien ja metsähanhien pyydystäminen ja merkintä satelliittilähetimillä, kaularenkailla ja metallisilla nilkka- renkailla sekä röntgenkuvaus ja verinäytteiden otto	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	Hanhet, satelliitti, veri, röntgenkuvaus, muutto	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Kyllä
	Lajien säilyttäminen	Kyllä
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tie- teellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Hankkeessa tutkitaan lyhytnokkahanhen ja metsähanhen ge- neettistä muuntelua, lyijyhaukien esiintymistä hanhien elimis- tössä, populaatiodynamiikkaa, muuttoa ja käyttäytymistä mer- kitsemällä hanhiyksilöitä yksilöllisen tunnuksen sisältävillä kau- larenkailla ja satelliittilähetimillä. Hanke edistää molempien hanhilajien muuttoreittitasolla tapahtuvaa kannanhoitoa ja yleisemmin hanhikantojen suojelua Suomessa ja laajemmin Eu- roopassa.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyötyä hankkeen tuloksista)	Tutkimuksen tarkoitus on ylläpitää rengastettujen ja kaularen- kailla merkittyjen lyhytnokka- ja metsähanhien osuus populaa- tiosta riittävän suurena, jolloin populaatioissa tapahtuvat muu- tokset muuttoreittitasolla on mahdollista arvioida luotettavasti. Tämä tieto on keskeinen hanhikantojen suojelun ja hoidon nä- kökulmasta. DNA-analyysit tuottavat tietoa hanhien alueellisen esiintymisen ja käyttämisen muutoksista sekä geneettisen muuntelun määrästä. Lyijyhaukien esiintymisen selvittäminen tukee molempien hanhilajien suojelua ja on kansainvälisen kan- nanhoitosuunnitelman mukainen toimenpide. Hanke liittyy Af- rikan ja Euraasian muuttavien vesilintujen suojelusopimukseen (AEWA), johon Suomikin on sitoutunut.	
Käytettävät eläinlajit ja eläin- määrät	Lyhytnokkahanhi (Anser brachyrhynchos) 300 yksilöä Metsähanhi (Anser fabalis) 300 yksilöä	
Ennakoidut haitat eläimille, arvi- oidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Toimenpiteistä ei aiheudu peruuttamattomia tai haitallisia sivu- vaikutuksia tutkittaville hanhiyksilöille. Pyydyntämisen, rönt- genkuvauksen, rengastamisen, satelliittilähetimien asentami- sen ja verinäytteiden oton kumulatiiviset vaikutukset	

	<p>arvioidaan vähäisiksi, koska toimenpiteet eivät vaikuta pitkäaikaisesti yksilöiden ruokailumahdollisuuksiin, selviytymiseen eivätkä jälkeläistuottoon.</p> <p>Vakavuusluokat: lievä</p>
3R-menetelmien soveltaminen	Application of the 3Rs
<p>1. Korvaaminen Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?</p>	<p>1. Replacement Korvaavaa menetelmää ei ole, koska tutkimussuunnitelman mukaiset tiedot voidaan hankkia vain tutkimalla luonnonvaraisia lyhytnokka- ja metsähanhia.</p>
<p>2. Vähentäminen Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>2. Reduction Tutkittavien yksilöiden vähimmäismäärä perustuu tilastotieteellisiin analyyseihin, joiden perusteella molempien hanhilaajien populaatioista 1-1,5 % tulee olla yksilöllisesti merkittäviä. Lisäksi lyijyhaukien esiintymisen yleistettävyyden kannalta tutkittavien hanhiyksilöiden määrän tulee olla edustava suhteessa populaation kokoon. Riittävä otoskoko mahdollistaa myös jälkeläistuoton laskennan ja yksilöiden selviytyvyyden analysoinnin. Vähimmäismäärä on 300 tutkittavaa yksilöä molemmilla hanhilajeilla.</p>
<p>3. Parantaminen a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?</p>	<p>3. Refinement a) ja b) Molemmista luonnonvaraisista hanhilajeista ja niiden populaatioista kerättävä tieto on välttämätöntä lajien suojelun ja kestävän kannanhoidon toteuttamiseksi muuttoreittiasolla. Tässä tarkoituksessa vain luonnonvaraisista yksilöistä kerättävä tieto on kelvollista. c) Tutkittavien hanhien pyyntimenetelmiä ja lintujen käsittelyyn liittyviä käytäntöjä on kehitetty vuosien ajan osana tutkimusta, ja esimerkiksi lintujen käsittelyyn kuluva aikaa on pystytty lyhentämään käyttämällä riittävän suurta määrää tutkijoita ja avustajia sekä yksinkertaistamalla toimenpiteitä. Lintujen stressitasoa on onnistuttu laskemaan tämän ansiosta merkittävästi. Pyynnin jälkeen linnut otetaan tutkittaviksi ja merkittäviksi nopeasti. Tutkimuksen ajan lintuja säilytetään pienissä ryhmissä kangasteltoissa, jossa ne rauhoittuvat. Lintujen hyvinvointia tarkkaillaan koko toimenpiteen ajan. Hanhet vapautetaan tutkimuksen jälkeen parvissa, jotta puoliset löytävät toisensa.</p>
Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	Ei

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 10-2018	
Hankkeen nimi	Obesiteettimalli hiirellä
Hankeluvan kesto	3 vuotta
Avainsanat	lihavuus, matala-asteinen tulehdus, lihavuuden mekanismit, lihavuuden ennaltaehkäisy ja hoito

Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei
	Lajien säilyttäminen	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tie- teellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Lihavuuteen liittyy elimistön matala-asteinen tulehdustila, joka altistaa lihavuuden liitännäissairauksien kehittymiselle, kuten sydän- ja verisuonisairauksille, aikuistyyppiselle diabetekselle ja nivelrikolle. Hankkeen tarkoituksena on selvittää lihavuuteen liittyvän matala-asteisen tulehduksen syntyä ja kehittymistä, ja löytää siihen vaikuttavia yhdisteitä/mekanismeja tutkimalla ravinnosta peräisin olevia yhdisteitä ja lääkeaineita sekä mekanismien osalta poistogeenisiä eläimiä.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyötyä hankkeen tuloksista)	Lihavuuteen ja sen liitännäissairauksiin liittyvän matala-asteisen tulehduksen syntymekanismien ja kehittymisen parempi tunteminen ja siihen vaikuttavien yhdisteiden / ravintoaineiden löytäminen. Lihavuuden ja sen liitännäissairauksien ennaltaehkäisy ja lihavuuden hoito.	
Käytettävät eläinlajit ja eläin- määrät	Hiiri, 1800 eläintä.	
Ennakoidut haitat eläimille, arvi- oidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Eläimille voi aiheutua haittaa ruokavaliosta, tutkittavien ra- vinto- ja muiden aineiden annosteluista ja mittauksista sekä yksinpidosta. Eläimet lopetetaan kokeen päätteeksi. Vakavuusluokat: kohtalainen	
3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs		
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi kor- vaavaa menetelmää ei voi käyt- tää?	Tutkittavat reaktiot / mekanismit eivät ole tutkittavissa vaihto- ehtoisilla menetelmillä kuten solumalleilla, koska ne syntyvät useiden solu / kudus -tyyppien yhteisvaikutuksen tuloksena. Tutkimuksessa pyritään käyttämään mahdollisimman alhaisen keskushermoston kehitystason eläimiä, joiden vaste muistuttaa riittävästi ihmisen vastetta.	
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläi- miä käytetään mahdollisimman vähän?	Eläimiä käytetään mahdollisimman pieni määrä, jolla kuitenkin saavutetaan tilastollinen voima. Käytettävä malli on kirjallisuus- dessa hyvin kuvattu ja laajasti käytetty. Käytetyt hiirikannat ovat sisäsiittoisia, mikä minimoi geneettisestä taustasta johtu- van vaihtelun.	
3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on pa- ras tieteellisten tavoitteiden kan- nalta?	a) tutkittava obeseettimalli hiirillä on vasteiltaan sovelletta- vissa ihmisiin (ks. myös kohta 1). b) valittu malli on tarkoin kirjallisuudessa kuvattu ja laajalti käy- tetty ja mallintaa mahdollisimman hyvin tutkittavaa ilmiötä c) eläimille aiheutuvat haitat minimoidaan huolellisella kokeen	

c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?	suunnittelulla ja parhaalla mahdollisella eläinten käsittelyllä
Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	Ei Takautuva arviointi tehdään hankkeen päättymisen jälkeen. Hankijan on toimitettava tiedot arviointia varten 3 kuukauden kuluessa päättymisestä. Arviointi tehdään 6 kuukauden kuluessa tietojen toimittamisesta ja tulokset lisätään yleistajuiseen tiivistelmään.

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 11-2018		
Hankkeen nimi	Proteiinisynteesin häiriöiden mitokondriovaikutuksien mallintaminen	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	Mitokondriotaudit, proteiinisynteesin häiriöt, hermoston rappeumataudit	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei
	Lajien säilyttäminen	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Kyllä
Hankkeen tavoitteet (esim. tie- teellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Mitokondriotaudit ovat lasten, nuorten ja aikuisten vaikeita eteneviä sairauksia, joihin voi liittyä lähes minkä tahansa kudok- sen rappeumaa. Näille sairauksille ei ole toistaiseksi tarjolla hoi- toja. Mitokondrion proteiinisynteesin sekä proteomin häiriöt ovat yleisiä syitä mitokondriotaudeille. Proteiinisynteesissä ja proteomin ylläpidossa tapahtuvia häiriöitä korjaavat eri kudok- sissa erilaiset laaduntarkkailusta vastaavat mekanismit. Virheel- lisen mitokondrion proteomin ja sen laaduntarkkailun mekanis- meja ja vaikutuksia eri kudoksissa ei kuitenkaan tunneta hyvin. Tässä hankkeessa mallinnetaan mitokondrion proteomin laa- duntarkkailun häiriöistä johtuvia mitokondriosairauksia hiirillä.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyötyä hankkeen tuloksista)	Hiiren ja ihmisen mitokondrion proteomi ja sen laaduntarkkai- lun mekanismit ovat hyvin samankaltaisia. Tässä hankkeessa tehtävien eläinkokeiden avulla opitaan ymmärtämään millaisia seurauksia mitokondrion proteomin laaduntarkkailumekanis- mien häiriöillä on eri kudoksissa sekä voidaan seurata, miten ne etenevät. Koe tarjoaa myös mahdollisuuden selvittää, miten näitä häiriöitä voitaisiin ehkäistä ja hoitaa jatkossa.	
Käytettävät eläinlajit ja eläin- määrät	Hiiri, 2900 eläintä	

<p>Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä</p>	<p>AARS-sti hiirille kehittyy hitaasti etenevä hermoston rappeumatauti, ja hiiret lopetetaan viimeistään hyvinvointiongelmien ilmaantuessa. GRPEL2 knockout hiirillä ei tähän mennessä tekemissämme tutkimuksissa ole havaittu muita vaikutuksia kuin hieman verrokkihiiriä alhaisempi paino. GRPEL1 knockout-hiirten ilmiasu selviää vasta tutkimuksen myötä, ja niille saattaa esimerkiksi kehittyä etenevää lihasheikkoutta, liikekoordinaatio-ongelmia tai hermoston rappeumaa. Hiirille aiheutuu tutkimuksessa geenimuunnoksen lisäksi käyttäytymistestien tekemisestä, metaboliomittauksista, paastotuksesta ja verinäytteiden otosta.</p> <p>Vakavuusluokat: kohtalainen</p>
<p>3R-menettelmien 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>Käytämme tutkimuksessa eläinmallien lisäksi viljeltyjä soluja, mm. hermo-, ja ihosoluja, sekä eristettyjen proteiinien funktiotutkimuksia. Kokemus on kuitenkin jo osoittanut, että viljeltyt solut eivät ilmennä mitokondrion proteomin häiriöitä samalla tavalla kuin erilaistuneet kudokset. Siksi eläinmalli on välttämätön menetelmä tämän kaltaisessa tutkimuksessa, joka tähtää kudosspesifisten mekanismien selvitykseen.</p>
<p>2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>Käytämme kokeissa pienintä mahdollista eläinmäärää, joka riittää luotettavien tulosten saamiseen. Jokaiselta eläimeltä kerätään kokeiden jälkeen kaikki mahdolliset kudokset talteen, jotta kokeita ei tarvitse turhaan uusida.</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>a) Kokemus on osoittanut, että viljeltyt solut eivät ilmennä mitokondrion proteomin häiriöitä samalla tavoin kuin kudokset. Tästä syystä koe-eläinmalli on välttämätön tutkimukselle. Koska tavoitteenamme on saavuttaa relevanttia tietoa ihmisen mitokondriosairauksista, valitsimme eläinmalliksi hiiren, sillä hiiren mitokondriot ovat ominaisuuksiltaan ja toiminnaltaan ihmisen mitokondrioiden kaltaisia ja lisäksi hiiren kudokset vastaavat ihmisen kudoksia. Kokemukset aikaisemmista mitokondriosairauksia mallintavista hiirimalleista tukevat valintaa.</p> <p>b) Koska viljeltyt solut eivät ilmennä mitokondriosairauksia samoin kuin kudokset, on eläinmalli välttämätön saavuttaaksemme relevanttia tietoa ihmisen kudosspesifisistä mitokondriosairauksista.</p> <p>c) Lähtökohtaisesti hiiret elävät normaalia laboratoriohiiren elämää säädösten mukaan. Hiiriä käsittelevät eläinyksikön kokeneet työntekijät sekä eläinkoekurssin käyneet tutkijat. Jos havaitsemme merkkejä vakavista terveysongelmista, lopetamme eläimen.</p>

Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	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.
--	---

POPULÄRVETENSKAPLIG SAMMANFATTNING 12–2018																	
Projektets namn	SILO-118																
Projektgodkännandet är i kraft	1 år																
Nyckelord	Flavobacterium psychrophilum, Yersinia ruckeri, regnbågslax, hälsa																
Syfte med projektet	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="630 745 1340 788">Grundforskning</td> <td data-bbox="1340 745 1503 788">Ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 788 1340 831">Translationell eller tillämpad forskning</td> <td data-bbox="1340 788 1503 831">Ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 831 1340 873">Lagstadgad användning och rutinproduktion</td> <td data-bbox="1340 831 1503 873">Nej</td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 873 1340 949">Skydd av miljön för att bevara människors eller djurs hälsa eller välbefinnande</td> <td data-bbox="1340 873 1503 949">Nej</td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 949 1340 992">Artskydd</td> <td data-bbox="1340 949 1503 992">Nej</td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 992 1340 1068">Högre utbildning eller utbildning för att förvärva yrkesfärdigheter</td> <td data-bbox="1340 992 1503 1068">Nej</td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 1068 1340 1111">Rättsmedicinska undersökningar</td> <td data-bbox="1340 1068 1503 1111">Nej</td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 1111 1340 1184">Upprätthållande av en koloni av genetiskt modifierade djur</td> <td data-bbox="1340 1111 1503 1184">Nej</td> </tr> </table>	Grundforskning	Ja	Translationell eller tillämpad forskning	Ja	Lagstadgad användning och rutinproduktion	Nej	Skydd av miljön för att bevara människors eller djurs hälsa eller välbefinnande	Nej	Artskydd	Nej	Högre utbildning eller utbildning för att förvärva yrkesfärdigheter	Nej	Rättsmedicinska undersökningar	Nej	Upprätthållande av en koloni av genetiskt modifierade djur	Nej
Grundforskning	Ja																
Translationell eller tillämpad forskning	Ja																
Lagstadgad användning och rutinproduktion	Nej																
Skydd av miljön för att bevara människors eller djurs hälsa eller välbefinnande	Nej																
Artskydd	Nej																
Högre utbildning eller utbildning för att förvärva yrkesfärdigheter	Nej																
Rättsmedicinska undersökningar	Nej																
Upprätthållande av en koloni av genetiskt modifierade djur	Nej																
Projektets syften (t.ex. vetenskaplig information som eftersträvas eller vetenskapliga eller terapeutiska behov)	<p>Fiskodling idag är en snabb växande form av djurproduktion, för human konsumtion nationellt och globalt. I Finland odlas idag i huvudsak regnbågslax. En intensiv uppfödning av djur för ofta med sig sjukdomsproblem, vilket även gäller odling av regnbågslax. Idag är de flesta regnbågslaxarna vaccinerade mot 2-3 olika bakteriesjukdomar. Dock finns det inget allmänt tillgängligt kommersiellt vaccin mot en av de mest problematiska sjukdomarna hos odlad regnbågslax i Finland och globalt, nämligen kallvattensjukan, som förorsakas av bakterien Flavobacterium psychrophilum. Utbrott av kallvattensjukan i fiskodlingar har varit mycket allmänna sedan 1980-talet och de återkommande sjukdomsutbrotten har krävt behandling med stora mängder antibiotika med negativa miljöeffekter som följd. En effektiv behandling av sjukdomen med antibiotika har försvårats under årens lopp på grund av antibiotikaresistens (tetracyklin) som utvecklats hos sjukdomsframkallande stammar av F. psychrophilum.</p> <p>En annan bakterie som förorsakat sjukdomsutbrott, i finländska havsodlingar utgörs av Yersinia ruckeri. För några år sedan introducerades en ny biotyp (2) av bakterien i våra havsfiskodlingar högst troligt från Danmark. Trots att det finns ett kommersiellt (vattenbaserat) vaccin tillgängligt har</p>																

	<p>antibiotikaanvändning mot denna patogen ofta varit nödvändig. En fortsatt hög antibiotikaanvändning leder till att antibiotikan slutligen tappar sin effekt för behandling av dessa sjukdomar. Detta utgör i sin tur ett hot mot den odlade fiskens välmående och höjer risken för utveckling och spridning av resistensdeterminanter från bakterier i fiskodlingar till terrestra humana patogener.</p> <p>En ny metod har nyligen testats i Europa och Asien att använda specifika fettsyror, för att motverka och behandla infektioner med i huvudsak Gram negativa fiskpatogena bakterier. Dock har metoden inte testats mot <i>F. psychrophilum</i>. Fettsyrorna upptas i bakterierna och förhindrar att specifika virulensgener aktiveras. Fettsyrorna har patenterats i EU och ett flertal asiatiska länder, och deras eventuella toxicitet för fisk har undersökts.</p> <p>Avsikten med detta projekt är att undersöka hur tillsats av specifika fettsyror påverkar en bakterie infektion med <i>F. psychrophilum</i> och <i>Y. ruckeri</i> biotyp 2.</p>
Nyttan med projektet (hur det främjar vetenskapen, hur människor eller djur kan dra nytta av resultaten av projektet)	En övergång från den traditionella behandlingen av kallvattensjukan och yersinios, som baserar sig på bruket av antibiotika och andra miljöfarliga kemikalier till en trygg och effektiv behandlingsmetod med fettsyror, skulle medföra en märkbar förbättring av den odlade laxfiskens hälsa och fiskodlingens miljöeffekter, öka fiskproduktionen samt höja livsmedelskvaliteten.
Djurarter och djurantal som används	Regnbågslax, <i>Oncorhynchus mykiss</i> , 432 fiskar
Negativ inverkan på djuren, försökens svårhetsgrader, vad som händer med djuren efter försöket	<p>Negativ inverkan drabbas av infektion med bakterier och utbrott av sjukdom. Alla försöksdjur avlivas efter försöken genom överdos av bedövningsmedel (benzokain) och destruktion av fiskens hjärna.</p> <p>Svårhetsgrader: måttlig</p>
Tillämpande av 3R-metoderna - Application of the 3Rs	
1. Ersättande - Replacement Varför måste djur användas i projektet och varför kan inte en ersättande metod användas?	Undersökningar av förmågan av <i>F. psychrophilum</i> och <i>Y. ruckeri</i> att förorsaka sjukdom hos regnbågslax kräver användning av levande fisk. <i>F. psychrophilum</i> och <i>Y. ruckeri</i> är värdspecifika bakteriearter, dvs. virulensen varierar kraftigt redan beroende på vilken fiskart som används som modellorganism. För att kunna utvärdera möjligheten att använda de aktuella fettsyrorna mot kallvattensjukan och yersinios hos regnbågslax i fiskodlingsförhållanden, måste effektiviteten av substansen testas först på hela organismer (i detta fall fisk) i laboratorieförhållanden, därför är försök med lägstående organismer eller cellkulturer i detta projekt omöjligt.
2. Begränsning - Reduction	Uppskattningen av antalet försöksdjur baserar sig på vår erfarenhet av att planera undersökningar av denna typ. Innan varje

Hur har man säkerställt att så få djur som möjligt används?	experiment sätts igång planeras försöken statistiskt för att försäkra att minsta nödvändiga antalet fisk används i försöken.
3. Förfining - Refinement a) Motivering till val av djurart. b) Varför är den valda djurmodellen bäst för att uppnå de vetenskapliga målen? c) Hur tänker man minimera den skada som djuren orsakas?	a) Kallvattensjukan drabbar främst regnbågslax i sötvattenodlingar och yersinios (biotyp2) drabbar regnbågslax (och sik) i havsodlingar. Regnbågslaxen är en ekonomiskt betydelsefull art. b) Virulens testen kräver injicering av levande bakterier i levande fisk, eftersom det saknas en reproducerbar infektionsmodell för kallvattensjukan och yersinios där regnbågslax kunde infekteras non-invasivt via vatten genom immersion. c) Försöksdjuren bedövas före varje ingrepp med benzokain och försöket för varje försöksdjur avbryts enskilt vid en human slutpunkt. Efter varje experiment avlivas försöksdjuren med en överdos av bedövningsmedel varefter fiskens hjärna destrueras.
Utvärderas projektet i efterhand?	NEJ

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 13-2018		
Hankkeen nimi	Addiktion neuroverkostojen selvitys; Huumausaine- ja alkoholi-riippuvuuden neurobiologiset mekanismit	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	riippuvuus, hermoverkko, morfiini, stressi, motivaatio	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei
	Lajien säilyttäminen	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope-tus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Kyllä
Hankkeen tavoitteet (esim. tie-teellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Riippuvuussairauksien neurobiologisten mekanismien parempi ymmärtäminen ja uusien farmakologisten aineiden vaikutusten testaus.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	Riippuvuussairaudet aiheuttavat suurta kärsimystä narkomaaneille ja alkoholisteille sekä heidän läheisilleen. Riippuvuussai-rauksien neurobiologisten mekanismien selvittäminen luo mahdollisuuksia kehittää uusia hoitomuotoja. Huumausaine- ja al-koholiriippuvuuden hoitoon tarvitaan uusia tehokkaampia ja turvallisia lääkkeitä, koska nykyiset hoitomuodot eivät ole riittävän tehokkaita estämään narkomaanien ja alkoholis-tien retkahtamisia.	

Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	hiiri 5160, rotta 720
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Hankkeessa kuvattuja haittoja eläimille ovat kirurgiset toimenpiteet, sähköiskut lattiaritilän kautta pelkoehdollistamiskoikeissa, viikkoja kestävä yksinpito sekä mahdolliset vieroitusoireet. Eläimet lopetetaan välittömästi koetoimenpiteiden päätyttyä. 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?	Hiirillä tehtävät, addiktioon liittyviä toimintoja mittaavat testit ovat validoitu hermoston integratiivisten toimintojen tutkimukseen, jossa on mukana hermoverkostona useita eri aivoalueita. Käytämme suurimmaksi osaksi hiiriä. Rottia käytetään vain silloin kun tarkempi aivolokalisaatio tärkeää tai tutkittavan toiminnon mallinnus toimii paremmin rotilla. Alempien eläinten käyttö ei ole mahdollista, koska niiltä puuttuvat useat vastaavat toiminnot. Määritämme käyttäytymiskokeiden ja farmakologisten aineiden annon jälkeen neurokemiallisia ja plastisia muutoksia aivoista esim. immunohistokemiallisin ja sähköfysiologisina menetelmin. Nämä määritykset täydentävät tutkimuksista saatuja tuloksia.
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Käyttäytymiskokeissa käytetään eläinmääriä joilla saadaan kokemuksen mukaan tilastollisesti luotettava vastaus tutkimushypoteesiin. Jos mahdollista, annosvaikutukset selvitetään toistuvaa annostelua käyttäen.
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) Teknologia, joka mahdollistaa yksittäisten solupopulaatioiden aktivaation ja inhibition merkityksen analysoimisen on kehitetty hiirimalleissa toimivaksi. Tarvittaessa käytämme rottia, joilla aivoinjektoiden lokalisaatio tarkempi. b) Hiirillä tehtävät kokeet on validoitu mallintamaan addiktioon liittyviä toimintoja kuten palkitsevuutta. c) Farmakologisten aineiden annokset valitaan niin että ne vaikuttavat vain haluttuun toimintaan (esim. lisäävät/vähentävät palkkiokäyttäytymistä) eivätkä aiheuta toksisia reaktioita kuten vahvaa sedaatiota tai yliaktivaatiota. Pyrimme välttämään menetelmiä joissa ilmenee selviä vieroitusoireita muutoin kuin vieroitusoireita tarkoituksella, erikseen tutkittaessa, jolloin eläimet lopetetaan heti vieroitusoireiden mittaamisen jälkeen. Kirurgisten toimenpiteiden aikana ja jälkeen käytetään asianmukaista kivunlievitystä. Uudet aivojen itsestimulaatiokokeet perustuvat siihen että eläin saa palkkion toiminnastaan (ei rangaistusta).

Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	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.
--	---

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 14-2018																	
Hankkeen nimi	Lääkeaineiden tehon testaaminen epilepsian ja migreenin prekliinisissä tautimalleissa																
Hankeluvan kesto	3 vuotta																
Avainsanat	Epilepsia, migreeni, lääketutkimus, prekliininen																
Hankkeen tarkoitus	<table border="1"> <tr> <td>Perustutkimus</td> <td>Ei</td> </tr> <tr> <td>Translaatio- tai soveltava tutkimus</td> <td>Kyllä</td> </tr> <tr> <td>Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto</td> <td>Ei</td> </tr> <tr> <td>Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi</td> <td>Ei</td> </tr> <tr> <td>Lajien säilyttäminen</td> <td>Ei</td> </tr> <tr> <td>Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus</td> <td>Ei</td> </tr> <tr> <td>Oikeuslääketieteelliset tutkimukset</td> <td>Ei</td> </tr> <tr> <td>Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito</td> <td>Ei</td> </tr> </table>	Perustutkimus	Ei	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei	Lajien säilyttäminen	Ei	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Perustutkimus	Ei																
Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä																
Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei																
Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei																
Lajien säilyttäminen	Ei																
Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei																
Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei																
Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei																
Hankkeen tavoitteet (esim. tie- teellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Epilepsian ja migreenin hoitoon ei ole olemassa tehokkaita lää- keaineita. Molemmat sairaudet aiheuttavat potilaille ja heidän omaisilleen kärsimystä ja niistä koituu yhteiskunnalle huomatta- vaa kustannuksia. Yritys tarjoaa lääkekehitysteollisuudelle in vivo -eläinmalleja lupaavien lääkeaineiden prekliiniseen tes- taukseen. Tavoitteena on edesauttaa potentiaalisten lääkeai- neiden etenemistä klinisiin kokeisiin.																
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	Tavoitteena on kehittää uusia tehokkaita hoitomuotoja migree- niin ja epilepsiaan. Tutkimusmallien käyttö edistää myös em. tautien mekanismien tutkimista, mikä edesauttaa uusien lää- keiden ja lääkehoitomuotojen kehittämistä.																
Käytettävät eläinlajit ja eläin- määrät	1500 rottaa, 1050 hiirtä.																
Ennakoidut haitat eläimille, arvi- oidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Tutkimuksessa eläimille aiheutuu haittaa kirurgisista toimenpi- teistä, indusoidusta sairaustilasta, annosteluista, näytteen- oistoista sekä yksinpidosta seuranta-aikana. Tutkimuksen päät- teeksi eläimet lopetetaan. Vakavuusluokat: lievä, vakava																

3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs	
<p>1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?</p>	<p>1. Replacement In vitro -mallit migreenin ja epilepsian tutkimiseksi ovat hyvin rajalliset johtuen taudin moniulotteisuudesta, käsittäen hermoverkkojen yhteistoiminnan eri aivoalueiden välillä sekä keskushermostoon liittyvän patologian. Uusien lääkkeiden todellista tehoa tai vastetta sekä turvallisuutta voidaan tutkia luotettavasti vain koe-eläinmalleissa ennen kliinisiä kokeita. Myöskään tietokonepohjaiset simulaatiot epilepsian ja migreenin tutkimuksessa eivät ole mahdollisia johtuen taudin mekanismien monimutkaisuudesta.</p>
<p>2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>2. Reduction Koeasetelmat on standardoituja 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) ja joka määrittää koe-eläinten käytön määrän kussakin koeasetelmassa. Perusteellisen validaatiotyön ja tilastollisen voima-analyysin perusteella voidaan luotettavasti ennustaa soveltuvat ryhmäkoot, jotka minimoivat eläinten käytön alimpaan mahdolliseen ilman että koeasetelman tilastollinen voima vaarantuu.</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>3. Refinement Suurin osa epilepsian ja migreenin eläinmalleista on kehitetty jyrsijöissä, etenkin rotissa. Jyrsijöissä havaitut taudin mekanismit, vasteet nykyisille lääkkeille ja eläinten käytön määrä suhteessa saatavaan informaatioon lääkeaineen tehosta ja turvallisuudesta ovat hyvät. Tutkimuksissa voidaan käyttää joko rottia tai hiiriä riippuen lääkekehitystyön tarpeista. On mahdollista, että aikaisempi tutkimusaineisto (esim. farmakokineettiset tulokset) on olemassa esim. rotissa. Tällöin on luontevaa, että itse tutkimukset tehdään samalla lajilla. Alemmilla selkärankaisilla tai in vitro -menetelmin ei voida saada samanlaista tietoa uusien lääkeaineiden tehosta, koska kyseiset menetelmät eivät ole standardoituja 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. Yksinpidon aiheuttamaa haittaa pienennetään virikkeiden avulla.</p> <p>Epilepsia-kohtaukset voidaan havaita joko EEG-signaalista tai eläinten käyttäytymisestä. Epilepsia-kohtauksista rotalle aiheutuu tiettyjen aivoalueiden solutuhoa. Epilepsian indusointia seuraavina päivinä kohtausten voimakkuutta ja kestoa voidaan seurata eläinlajin seurantalomakkeen avulla. Lomakkeeseen kirjataan tietyllä ajanjaksolla havaitut kohtaukset ja muut</p>

	<p>mahdolliset käyttäytymismuutokset (paino, turkin kunto, aggressiivinen käyttäytyminen, liikkuminen (ataxia), hännän asento, kääntymisrefleksi yms.). Kohtausten väillä eläinten ulkoisessa habituksessa ja käyttäytymisessä ei välttämättä nähdä merkittäviä muutoksia. Eläimillä havaitaan kuitenkin esim. turkin pörröisyyttä ja mahdollisesti painon laskua. Muuten eläimet pystyvät liikkumaan normaalisti. Pääsääntöisesti eläimet toipuvat hyvin kohtauksista.</p>
<p>Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi</p>	<p>KYLLÄ</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>

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 15-2018		
Hankkeen nimi	Geenien toiminnan, kudosteknologian ja hoitomahdollisuuksien tutkiminen endogeenisen geenien yliekspression avulla	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	Hermokasvutekijät, aivotoiminta, hermorappeumasairaus, Hirschsprungin tauti, munuaisten kehitys	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei
	Lajien säilyttäminen	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Kyllä
Hankkeen tavoitteet (esim. tie- teellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	<p>Projektilla on kaksi pääasiallista tutkimussuuntausta. Ensiksi tarkoitus on karakterisoida endogeenisen gliasolulinjaperäisen hermokasvutekijän (GDNF) tehtäviä eri elinjärjestelmissä. GDNF:llä on tärkeä rooli Parkinsonin taudissa kuolevien dopamiinineuronien selviämistä edistävä tekijänä. GDNF:llä on myös monia muita tehtäviä sekä aivoissa että muualla kehossa eläimen kehitys- ja aikuisuusvaiheen aikana. Olemme kiinnostuneita jatkamaan havaittujen ilmiöiden analysointia saadaksemme tietoa, josta voisi olla hyötyä esimerkiksi Hirschsprungin taudin, pään ja kaulan alueen syöpien kemoterapiahoidon sivuvaikutuksena aiheuttaman suun kuivumisen, Parkinsonin taudin, lääkeriippuvuuden, amyotrofisen lateraaliskleroosin (ALS) ja munuaisten ja virtsateiden synnynnäisten poikkeamien (CA-KUT) hoidossa.</p>	

	<p>Toinen tutkimuksemme päätavoite on nostaa eri geenien tasoja niiden luonnollisista ilmentymispaikoista saadaksemme tietoa useiden elinjärjestelmien kehityksestä ja toiminnasta. Endogeenisen GDNF:n ilmentymistä voidaan lisätä koko eläimen elinikäksi tai tiettyyn aikaan valituissa kudoksissa muuntelemalla GDNF:n lähetti-RNA:n 3' ei-koodaavaa aluetta (3'UTR). Löytöjemme perusteella olemme myös kehittäneet metodin, joka mahdollistaa endogeenisen GDNF:n ilmentymistasojen lisäämisen villityypisissä hiiritsygooteissa. Lisäksi tulemme tutkimaan metodimme mahdollisia terapeuttisia soveltamismahdollisuuksia Parkinsonin taudissa.</p>
<p>Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyy, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)</p>	<p>Projektimme ensimmäinen tavoite on edistää GDNF:n toimintojen ymmärtämistä eri elinjärjestelmissä. Useilla projektin tutkimuskysymyksillä on suora yhteys ihmisillä esiintyviin sairauksiin. Toinen tavoitteemme on arvioida geenien "knock-up" -lähestymistavan sovellettavuutta tutkimuksessa. Metodin potentiaalisia käyttökohteita löytyy perustutkimuksessa, terapeuttisissa sovellutuksissa, parempien tauteja mallintavien eläinmallien kehittämisessä, kudosteknologiassa ja synteettisessä biologiassa.</p>
<p>Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät</p>	<p>Hiiri 9600, Rotta, 200 eläintä</p>
<p>Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä</p>	<p>Osalla geenimuunnelluista eläimistä voi esiintyä munuaisen vajaatoimintaa, emättimen suuaukon puuttumista tai suoliston laajentumaa. Näitä fenotyyppisiä ilmentäviä poikaset lopetetaan ennen lopetuskriteerien täyttymistä. SOD1-G93A -muutogeeniselle hiirelle kehittyä raajojen halvaus ja nämä lopetetaan lopetuskriteerien perusteella. Osalle hiiristä saattaa kehittyä ikääntymisen myötä hermo-lihasjärjestelmän toimintahäiriöitä.</p> <p>Toimenpiteistä koituvaa haittaa tulee kirurgiasta, verinäytteen otosta, käyttäytymistesteistä, paastotuksista, annosteluista sekä säteilytyksistä.</p> <p>Vakavuusluokat: kohtalainen, vakava</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>Solu- ja kudosisjelmillä ei voida korvata eläinmalleja tässä projektissa, koska niiden avulla ei ole mahdollista tutkia elinten toimintoja, aineenvaihduntaa eikä käyttäytymistä. Sekä ennen eläinkokeiden tekemistä sekä rinnakkain eläinkokeiden kanssa tehdään kuitenkin <i>in vitro</i> kokeita, jotta kokeissa tarvittavien eläinten lukumäärä voidaan saada mahdollisimman alhaiseksi.</p>
<p>2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>Eläinkokeissa käytettävien eläinten määrä lasketaan tilastolliset seikat ja aikaisempi kokemus huomioon ottaen, jotta käytettyjen koe-eläinten lukumäärä on perusteltu. Vaihtelevuuden vähentämiseksi tehdään työtä, ja siten tarvittavien eläinten määrää saadaan myös vähennettyä.</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) Hiiret ovat riittävän samanlaisia kuin ihmiset ja niiden geenien ilmentymismallit, fysiologia ja käytös tunnetaan hyvin.</p> <p>b) Verrattuna muihin nisäkkäisiin, hiirille on verrattain helppo tehdä geenimuuntelua. Eri elinjärjestelmien kehitys ja toiminnot ovat hyvin karakterisoitu hiirillä. Eläinmallit valitaan niin, että ne edustavat parhaiten hiljattain kehittämämme metodin potentiaalisia käyttötarkoituksia elinjärjestelmien joukossa.</p> <p>c) Säteililytyskäsitely aiheuttaa joitakin sivuvaikutuksia. Annokset lasketaan niin, että sivuvaikutukset ovat mahdollisimman vähäisiä, tieteelliset tavoitteet huomioon ottaen. Sod1^{G93A}-hiirille kehittyy jalkojen halvaus ja sairauden loppuvaiheessa niiden on vaikeaa hakeutua syömään ja juomaan. Hiirille tarjotaan tarvittaessa helposti nieltävää, koostumukseltaan pehmeää ruokaa. Myös suolaliuosinjektioita voidaan antaa jos välttämättömyyksiä. Eläinten hyvinvointia tarkkaillaan tarkasti yhteistyössä eläintenhoitajien kanssa. Kaikkiin hyvinvointiin liittyviin ongelmiin reagoidaan nopeasti, ja eläimet lopetetaan, mikäli lopetus-kriteerit täyttyvät.</p>
<p>Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi</p>	<p>KYLLÄ</p> <p>Takautuva arviointi tehdään hankkeen päättymisen jälkeen. Hankkeen on toimitettava tiedot arviointia varten 3 kuukauden kuluessa päättymisestä. Arviointi tehdään 6 kuukauden kuluessa tietojen toimittamisesta ja tulokset lisätään yleistajuiseen tiivistelmään.</p>

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 16-2018		
<p>Hankkeen nimi</p>	<p>Sydänlihastulehduksen molekyylikuvantaminen</p>	
<p>Hankeluvan kesto</p>	<p>3 vuotta</p>	
<p>Avainsanat</p>	<p>myokardiitti, kuvantaminen</p>	
<p>Hankkeen tarkoitus</p>	<p>Perustutkimus</p>	<p>Ei</p>
	<p>Translaatio- tai soveltava tutkimus</p>	<p>Kyllä</p>
	<p>Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto</p>	<p>Ei</p>
	<p>Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi</p>	<p>Ei</p>
	<p>Lajien säilyttäminen</p>	<p>Ei</p>
	<p>Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope-tus</p>	<p>Ei</p>
	<p>Oikeuslääketieteelliset tutkimukset</p>	<p>Ei</p>
	<p>Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito</p>	<p>Ei</p>
<p>Hankkeen tavoitteet (esim. tie-teellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)</p>	<p>Sydänlihastulehdus eli myokardiitti on merkittävä äkkikuoleman aiheuttaja ja se voi myös aiheuttaa sydämen vajaatoiminnan nuorilla ihmisillä. Sydänlihastulehdus on yleensä infektiotaudin laukaisema autoimmunisairaus, jonka taudinkulku on puuteellisesti tunnettu, eikä tautiin ole olemassa tehokasta</p>	

	<p>spesifistä hoitoa. Sydänlihastulehduksen diagnosointi on kliinisesti ongelmallista, koska varma diagnoosi perustuu kajoavaan, epäherkkään ja komplikaatoriskin sisältävään sydänlihaskoepalan ottoon. Kuvantamistutkimuksia on enenevässä määrin hyödynnetty sydänlihastulehduksen toteamisessa. Isotooppikuvantamistutkimuksista herkin on positroniemissiotomografia eli PET. Sydänlihastulehdukselle riittävän spesifisiä ja herkkiä PET-merkkiaineita ei kuitenkaan tällä hetkellä ole käytettävissä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, voiko sydänlihakseen kertyviin tulehdussoluihin, vaurioituneeseen sydänlihakseen tai sidekudokseen sitoutuvia radioaktiivisesti leimatutuja merkkiaineita ja PET-kuvantamista käyttäen seurata sydänlihastulehduksen etenemistä ja hoitovastetta ja hyödyntää näitä menetelmiä taudin diagnosoimisessa. Uusia PET-merkkiaineita testataan sydänlihastulehduksen eri vaiheissa 2 ja 3 viikkoa immunisaation jälkeen. Lääkehoidon vastetta tutkitaan noin 2-3 ja 4-5 viikkoa immunisaation jälkeen.</p>
<p>Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)</p>	<p>Sydänlihastulehduksen nykyistä parempi kajoamaton tutkimus auttaisi taudin diagnosoimisessa ihmisillä. Sydänlihastulehduksen kuvantaminen kajoamattomilla menetelmillä auttaisi myös taudin mekanismien ja hoitojen tutkimista. Nyt tutkittavan PET- menetelmän etuna on, että uusia merkkiaineita voidaan viipymättä testata ihmisillä, mikäli ne osoittautuvat toimiviksi kokeellisessa mallissa.</p>
<p>Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät</p>	<p>Rotta, 360 kpl</p>
<p>Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä</p>	<p>Hankkeessa rotille aiheutetaan sydänlihastulehdus immunisoidulla ne kahdesti viikon välein annettavana pistoksena. Toimenpiteeseen liittyvää kipua hoidetaan kipulääkityksellä. Sydänlihastulehduksen jälkeen kehittyvä vajaatoiminta aiheuttaa tässä mallissa vain vähän oireita. Muista käsittelyistä aiheutuvaa haittaa tulee annosteluista ja kuvantamisista. Kaikki eläimet lopetetaan viimeisen PET/TT-kuvantamiskerran jälkeen.</p> <p>Vakavuusluokat: kohtalainen</p>
<p>3R-menettelmien 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>Tehtävät tutkimukset ovat välttämättömiä uusien PET-merkkiaineiden testaamiseksi sydämen kuvantamisessa. Sydänlihastulehduksen ja vajaatoiminnan kehittyminen ovat monimutkaisia prosesseja, joiden tutkiminen ei ole mahdollista pelkillä soluviljelymalleilla. Ennen potilailla tehtäviä tutkimuksia on välttämättöntä selvittää merkkiaineen käyttäytyminen kudostasolla (elävän ihmisen sydänlihaksesta ei voi pelkässä tutkimusmielessä ottaa koepalaa). Tässä tutkimuksen vaiheessa on siis välttämättöntä käyttää eläinmallia, jotta merkkiaineilla saadut kuvantamistulokset voidaan varmentaa kudostäytteen analyysillä.</p>

<p>2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>Tarvittavan eläinmäärän arvioinnissa hyödynnämme aiempaa kokemustamme ja tutkimustietoa kyseisestä eläinmallista. Tutkimuksessa käytetään mahdollisimman pientä tutkittavan kysymyksen selvittämiseksi tarvittavaa eläinmäärää (n. 20 eläintä / ryhmä). Aiempien tutkimustemme perusteella tiedämme, että n. 50 % immunisoiduista eläimistä kehittää tutkimukseen soveltuvan sydänlihastulehduksen. Eri kuvantamismenetelmiä voidaan käyttää useamman kerran samoille eläimille, mikä vähentää merkittävästi tutkimukseen tarvittavien eläinten määrää.</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>a) Rotta on mm. kokonsa vuoksi sopivin eläin ihmisen sydänlihastulehduksen mallintamiseksi niin, että isotooppikuvantamistutkimukset ovat mahdollisia.</p> <p>b) Hankkeessa käytettävä rotan sydänlihastulehdusmalli on hyvin kuvattu, paljon käytetty ja yleisesti hyväksytty sydänlihastulehduksen ja sydämen vajaatoiminnan malli, jonka käytöstä meillä on aiempaa kokemusta.</p> <p>c) Immunisaatiota tehdessä eläimet ovat syvässä anestesiassa ja toipumisaikana eläimet saavat vahvaa kipulääkitystä. Immunisaatiossa käytetään aseptista ja mahdollisimman vähän trauma aiheuttavaa tekniikkaa. Vaikean sydämen vajaatoiminnan oireiden kehittyessä eläin lopetetaan. Eläinten immunisaatiosta toipumisen aikana niiden hyvinvointia seuraa ammattitaitoinen henkilökunta vähintään 2 kertaa päivässä (ja muun kokeen ajan päivittäin). Kuvausten ja niihin liittyvien toimenpiteiden aikana eläimet ovat kevyessä isofluraanianestesiassa. Kaikki toimenpiteet suorittaa pätevä, kokenut ja ammattitaitoinen henkilökunta.</p>
<p>Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi</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>

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 17-2018		
<p>Hankkeen nimi</p>	<p>3'UTR –alueiden manipulointimenetelmän kehitys ja sen vaikutus geenien säätelyyn</p>	
<p>Hankeluvan kesto</p>	<p>3 vuotta</p>	
<p>Avainsanat</p>	<p>Seeprakala, 3'UTR, geenien säätely, CRISPR/Cas9, Parkinsonin tauti</p>	
<p>Hankkeen tarkoitus</p>	<p>Perustutkimus</p>	<p>Kyllä</p>
	<p>Translaatio- tai soveltava tutkimus</p>	<p>Ei</p>
	<p>Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto</p>	<p>Ei</p>
	<p>Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi</p>	<p>Ei</p>

	Lajien säilyttäminen	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Kyllä
Hankkeen tavoitteet (esim. tie- teellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Hankkeen tavoitteena on tutkia 3'UTR-alueiden osuutta gee- nien säätelyssä ja luoda toimiva menetelmä seeprakalan gee- nien säätelyyn 3'UTR manipuloinnin avulla CRISPR/Cas9-mene- telmää käyttäen. Hankkeessa kehiteltävää menetelmää käyt- tämällä on tarkoitus myöhemmissä hankkeissa säädellä kalan gee- nejä hermostollisten sairauksien, kuten Parkinsonin taudin hoi- tomenetelmänä. Parkinsonin tautiin sairastuu 1 % ikääntyvistä ihmisistä. Parkinsonin tauti on hermostollinen sairaus, johon ei tällä hetkellä ole parannuskeinoa.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyötyä hankkeen tuloksista)	Kehitettävän menetelmän avulla pyritään luomaan hoitokeinoja ihmisten hermostollisiin sairauksiin, kuten Parkinsonin tautiin, säätelämällä ihmisen omia genejä CRISPR/Cas9-menetelmällä.	
Käytettävät eläinlajit ja eläin- määrät	Seeprakala 4000 yksilöä	
Ennakoidut haitat eläimille, arvi- oidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Eläimille CRISPR/Cas9-menetelmällä aiheutetut deleetiot 3'UTR -alueissa voivat aiheuttaa lievää haittaa kaloille. In vitro fertili- saatiossa oosyyttien ja maidin kerääminen suoritetaan anestesi- assa, mutta toimenpide voi aiheuttaa eläimille ohimenevää är- sytystä vatsan alueella. Kalat lopetetaan kokeiden päätyttyä. Vakavuusluokat: lievä	
3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs		
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi kor- vaavaa menetelmää ei voi käyt- tää?	Eläinmallia tarvitaan tutkimuksessa, koska päämääränä on tut- kia geenien säätelyn vaikutusta 3'UTR-manipuloinnin avulla Parkinsonin taudin hoidossa. Tautimalli on monimutkainen ja vaatii useita solulinjoja.	
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläi- miä käytetään mahdollisimman vähän?	Jokainen koe suunnitellaan mahdollisimman hyvin. Luotettavan tuloksen saaminen vaatii tarpeeksi monta toistokertaa kokeelle sekä riittävän suuren otoskoon.	
3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on pa- ras tieteellisten tavoitteiden kan- nalta? c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?	a) Seeprakala on keskushermoston kehitysasteensa perusteella alhaisin ja eettisin vaihtoehto, joka soveltuu hyvin 3'UTR-aluei- den manipulointiin sekä geenien ilmentymisen tutkimiseen te- rapeuttisena hoitona hermostollisille sairauksille. b) Seeprakalan genomi on suhteellisen helposti manipuloita- vissa esimerkiksi CRISPR/Cas9 -menetelmällä. Manipulaation vaikutukset voidaan helposti todeta seeprakalasta sen kohdun- ulkoisen kehityksen sekä läpinäkyvien poikasten vuoksi.	

	c) Kokeet suunnitellaan mahdollisimman huolellisesti. Eläinten hyvinvointia seurataan päivittäin ja eläimet lopetetaan lopetus-kriteerien mukaan
Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	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.

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 18-2018		
Hankkeen nimi	Koirien maahantuonnin aiheuttama riski ihmisten ja eläinten terveydelle	
Hankeluvan kesto	1 vuosi	
Avainsanat	Koira, maahantuonti, riskiprofiili, rabies, ekinokokkoosi	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei
	Lajien säilyttäminen	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope-tus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tie-teellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Tutkimuksen tavoitteena on selvittää aiheuttaako koirien tuo-minen Suomeen terveydellistä riskiä suomalaisille ihmisille ja koirille. Erityisesti arvioidaan rabieksen ja ekinokokkoosin maahantulon riskiä tuontikoirien mukana.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi-vat hyötyä hankkeen tuloksista)	Tutkimuksessa saadaan tietoa vakavien tautien (esimerkiksi ra-bieksen ja ekinokokkoosin) maahantulon riskistä tuontikoirien mukana. Koirien näytteistä tutkitaan mm. rabies-vasta-aineet, jotta voidaan arvioida maahan tulleiden koirien rokotusstatusta ja sen vastaavuutta tuontiasiakirjoihin. Tutkimuksen avulla voi-daan lisätä suomalaisten tietoisuutta tuontikoiriin liittyvistä ris-keistä ja niiden ehkäisystä. Lisäksi tutkimus tuottaa tietoa tuon-tikoiriin liittyvän riskinhallinnan ja lainsäädäntötyön tarpeisiin. Koirien omistajille toimitetaan myös laboratoriotutkimusten tu-lokset, jolloin he saavat tietoonsa omaan koiraansa liittyvän tautiriskin.	
Käytettävät eläinlajit ja eläin-määrät	Koira, 120 yksilöä	

Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Hankkeessa koirista otetaan veri-, uloste- ja sivelynäytteet. Verinäytteen otosta aiheutuu hetkellistä vähäistä kipua, muiden näytteiden otto ei aiheuta eläimille haittaa. Toimenpide kestää muutaman minuutin, minkä jälkeen koira palaa normaaliin elämänsä/ jatkaa matkaa uuteen kotiinsa. Vakavuusluokka: lievä
3R-menetelmien soveltaminen	Application of the 3Rs
1. Korvaaminen Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	1. Replacement Tutkimuksessa kerätään tietoa tartunnoista, joita kyseiset koirat ovat mahdollisesti lähtömaassaan saaneet. Tuontikoirilta kerätään veri-, sively- ja ulostenäytteitä. Näytteenotto perustuu koirien omistajien vapaaehtoisuuteen ja näytteenotosta aiheutuva haitta on hyvin lievä. Korvaavia menetelmiä ei ole.
2. Vähentäminen Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	2. Reduction Tutkimuksesta eläimille aiheutuva haitta on hyvin lievä ja lyhytkestoinen. Näyttemäärä on pienin mahdollinen, josta voidaan tehdä johtopäätöksiä.
3. Parantaminen Perusteet eläinlajin valinnalle. Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?	3. Refinement Tutkimuksessa selvitetään tuontikoirien mukana mahdollisesti tulevia tauteja, joten näytteet voi ottaa ainoastaan maahantuvavista koirista. Näytteitä ottavia eläinlääkäreitä ohjeistetaan keskeyttämään näytteenotto, mikäli siitä aiheutuu koiralle tarpeettoman suurta stressiä.
Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	Ei

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 19-2018		
Hankkeen nimi	Ympäristön lämpenemisen ja ympäristömyrkköjen vaikutukset kalojen lämpötilatoleranssiin ja sen vaihteluun	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	Ilmastonmuutos, kolmipiikki, sydämen toiminta, kupari	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Kyllä
	Lajien säilyttäminen	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tie- teellinen tieto, jota haetaan	Luonnossa kalat joutuvat kohtaamaan monia ympäristöhaas- teita, joihin kuuluvat mm. kohonneet lämpötilat ja	

<p>taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)</p>	<p>ympäristömyrkyt. Lisäksi nämä tekijät ovat usein yhteydessä keskenään ja niillä voi olla yhteisvaikutuksia kalojen kykyyn selvitä heikkenevissä luonnonolosuhteissa. Esimerkiksi lämpötilan kohoaminen voi vaikuttaa joidenkin ympäristömyrkköjen toksisuuteen ja/tai niiden kerääntymiseen elimistöön kohonneen aineenvaihdunnan seurauksena. Tämän tutkimuksen tarkoituksena onkin analysoida, kuinka kalat voivat sietää näitä ympäristöongelmia ja niiden yhteisvaikutuksia. Lisäksi tarkoituksena on tutkia voivatko kalat sopeutua pitkäaikaiseen lämpötilan kohoamiseen (ilmastonlämpenemisen vaikutuksiin) ja miten se vaikuttaa kalojen kykyyn sietää muita yhtäaikaista ympäristöongelmia. Näiden tavoitteiden lisäksi on tarkoitus tutkia vaikuttaako vanhempien altistuminen ympäristöongelmille jälkeläisten toleranssiin positiivisesti. Tutkimalla eri kalalajeja (kolmi- ja kymmenpiikki), voidaan tehdä myös luotettavampia mallinnuksia ilmastonmuutoksen vaikutuksista kalojen selviytymiseen kuin keskittymällä yhteen kalalajiin. Eri lajien vertailu antaa myös tietoa, ovatko muutokset samoja kalojen fylogeneettisestä taustasta riippumatta, vai ovatko kalalajit eriytyneet evolutiivisen kehityksensä aikana myös sietokykyjen ja niiden muuntelun suhteen.</p>
<p>Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)</p>	<p>Tutkimus tuo uutta tietoa sekä perustutkimukseen että sovelta-vaan tutkimukseen. Projektin tavoitteena on mm. selvittää miten pitkäaikainen ilmaston lämpeneminen vaikuttaa kalojen lämpötilatoleranssin yksilölliseen vaihteluun. Lisäksi saami-amme tuloksia voidaan hyödyntää, kun tehdään mallinnuksia esim. siitä miten Itämeren kalat pystyvät vastaamaan tulevai-suudessa ilmastonmuutokseen. Lisäksi saadaan tietoa siitä onko kaloilla kapasiteettia vastata muihin ympäristöongelmiin kun ne jo ovat altistuneet ilmaston muutoksen seurauksena kohonneille lämpötiloille. Tutkimus antaa myös tietoa siitä välitty-vätkö nämä vasteet seuraavalle sukupolvelle.</p>
<p>Käytettävät eläinlajit ja eläin-määrät</p>	<p>Kolmipiikki (<i>Gasterosteus aculeatus</i>) 2 200 kpl ja kymmenpiikki (<i>Pungitius pungitius</i>) 2 200 kpl</p>
<p>Ennakoidut haitat eläimille, arvi-oidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä</p>	<p>Kaloille aiheutuu haittaa pyydystyksestä, siirrosta laborator-ioon, lämpötilatoleranssitestien tekemisestä ja altistuksesta me-talleille. Kalat lopetetaan tutkimusten jälkeen.</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 kor-vaavaa menetelmää ei voi käyt-tää?</p>	<p>Eläinkokeettomilla menetelmillä ei voida selvittää miten ilmastonlämpeneminen vaikuttaa kalojen lämpötilansietokykyyn. Koe-eläinmallia tarvitaan selvittämään vuorovaikutuksia ympäristön ja kalojen toimintakyvyn välillä, jotka ovat tämän tutkimuksen keskeisiä aiheita. Eläinkokeettomia menetelmiä (soluviljely) käytetään aina, kun eläinten käyttö ei ole kokeen kannalta välttämätöntä.</p>

<p>2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>Käytettävät eläinmäärät on laskettu sen perusteella, että tuloksista pystytään saamaan tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välille mahdollisimman pienellä eläinmäärällä ja, että tulokset ovat myös niin luotettavia, että niitä pystyy soveltamaan myös tulevaisuuden mallinnuksiin. 15 eläintä per ryhmä riittää näihin tarkoituksiin.</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>Kolmi- ja kymmenpiikit ovat ekotoksikologisen tutkimuksen mallilajeja, joten näistä lajeista jo löytyy tietoa esim. millaisia kuparipitoisuuksia ne sietävät, mikä vähentää tarvittavien koe-eläinten määrää, kun meidän ei tarvitse tehdä esikokeita kuparin myrkyllisyyssasteesta näille lajeille. Tutkimalle kahta eri lajia tuloksista saadaan huomattavasti sovellettavimmat kuin tutkimalla vain yhtä kalajia. Työryhmällä on aikaisempaa kokemusta lajien kanssa työskentelystä (esim. pyydystämisestä) ja hyvinvoinnin ylläpidosta, eikä vankeudessa pitämisen ole havaittu haittaavan kalojen hyvinvointia. Kalojen hyvinvointia seurataan päivittäin ruokinnan ja altaiden siivouksen yhteydessä ennen kokeen alkua, sekä vähintään kaksi kertaa päivässä kokeen aikana. Mikäli kaloilla ilmenee odottamattomia sairauden tai kärsimyksen merkkejä, ne poistetaan kokeesta ja muut saman altaan kalat siirretään uuteen altaaseen sairauden etenemisen estämiseksi. Ongelman syyn ollessa epäselvä altaiden veden laatu tutkitaan ja lopetetut kalat dissektoidaan syyn selvittämiseksi.</p>
<p>Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi</p>	<p>Ei</p> <p>Takautuva arviointi tehdään hankkeen päättymisen jälkeen. Hankijan on toimitettava tiedot arviointia varten 3 kuukauden kuluessa päättymisestä. Arviointi tehdään 6 kuukauden kuluessa tietojen toimittamisesta ja tulokset lisätään yleistajuiseen tiivistelmään.</p>

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 20-2018		
<p>Hankkeen nimi</p>	<p>Lääkeaineen tehon testaaminen Alzheimerin taudin transgeenisessä hiirimallissa</p>	
<p>Hankeluvan kesto</p>	<p>Kolme vuotta</p>	
<p>Avainsanat</p>	<p>Alzheimerin tauti, transgeeninen hiiri, prekliininen lääkeainetutkimus</p>	
<p>Hankkeen tarkoitus</p>	<p>Perustutkimus</p>	<p>Ei</p>
	<p>Translaatio- tai soveltava tutkimus</p>	<p>Kyllä</p>
	<p>Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto</p>	<p>Ei</p>
	<p>Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi</p>	<p>Ei</p>
	<p>Lajien säilyttäminen</p>	<p>Ei</p>
	<p>Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus</p>	<p>Ei</p>

	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Alzheimerin taudin hoitoon ei ole olemassa tehokkaita lääkkeitä. Alzheimerin taudista aiheutuu potilaille hyvin vakavia oireita ja kärsimystä sekä yhteiskunnalle huomattavia kustannuksia. Yritys tarjoaa lääkekehitysteollisuudelle in vivo -eläinmalleja lupaavien lääkeaineiden prekliiniseen testaukseen sairauksissa, joihin ei ole olemassa hoitomuotoja. Tavoitteena on edesauttaa potentiaalisten lääkeaineiden etenemistä kliinisiin kokeisiin.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyöttyä hankkeen tuloksista)	Tavoitteena on kehittää uusia tehokkaita hoitomuotoja Alzheimerin tautiin. Tutkimusmallien käyttö edistää myös geenivirheiden mekanismien ja vaikutusten ymmärtämistä eri sairauksissa, mikä edesauttaa uusien lääkkeiden ja lääkehoitomuotojen kehittämistä.	
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Hiiri, 3600 eläintä	
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Tautitilan indusointi on perimään sidottu tapahtuma (geeni virheestä aiheutuva), jolloin hiirillä voi esiintyä raajojen halvausoireita. Eläimillä aiheutuu haittaa tutkittavien aineiden annostelusta, käyttäytymistesteistä, kuvantamisesta ja verinäytteiden otosta. Muut toimenpiteet aiheuttavat eläimille lievää haittaa. Eläimet lopetetaan tutkimuksen päätteeksi.	
	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?	In vitro -mallit ovat hyvin rajalliset johtuen koko eliön elimistön fysiologisten ja anatomisten ulottuvuuksien puuttumisesta mallinnettaessa kutakin sairautta in vitro olosuhteissa. Uusien lääkkeiden todellista tehoa tai vastetta sekä turvallisuutta voidaan tutkia luotettavasti vain koe-eläinmalleissa ennen kliinisiä kokeita, tällä hetkellä mikään in vitro - tai in silico -lähestymistapa ei pysty ennustamaan lääkeaineen tehoa ja/tai turvallisuutta. In vitro - ja in silico -mallit tukevat ja voivat auttaa koe-eläin tutkimusten suunnittelussa ja ennustamisessa.	
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Koeasetelmat on standardoituja ja niiden käytön pohjana on perusteellinen mallien validointityö. Kunkin geneettisen mallin taustalla on ihmissairautta oleellisin osin mallintava eläinmallin ilmiäsu (fenotyyppi) jonka tulee olla 1) perinnöllisesti (geneettisesti) relevantti että 2) oireistoltaan/patologiaaltaan ihmissairautta kuvaava. Perusteellisella validointityöllä varmistetaan että koe-eläinmalli käyttäytyy mallille kuuluvalla tavalla ja antaa oikeanlaisen taudinkuvan. Koeasetelmissa ryhmän sisäinen variatio minimoidaan mallivalidaatiotyöllä, joka määrittelee tilastollisesti tarvittavat ryhmäkoot (voima-analyysi) ja joka määrittää koe-eläinten käytön määrän kussakin koeasetelmassa. Perusteellisen validaatiotyön ja tilastollisen voima-analyysin	

	perusteella voidaan luotettavasti ennustaa soveltuvat ryhmäkoot, jotka minimoivat eläinten käytön alimpaan mahdolliseen ilman että koeasetelman tilastollinen voima vaarantuu.
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>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 selkärankaisilla tai in vitro -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. Tutkimusta ei jatketa niin pitkään, että halvausoireita ehtisi ilmenemään.</p>
Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	<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>

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 21-2018		
Hankkeen nimi	Lohen sukukypsyyden säätely	
Hankeluvan kesto	5 vuotta	
Avainsanat	Lohi, sukukypsyys	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei
	Lajien säilyttäminen	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tie- teellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	<p>Hankkeen päätavoite on ymmärtää geenien ja ympäristön vaikutusta, sekä suhteellista että yhdistettyä, lohen sukukypsyy- sikään. Aikaisemmassa tutkimuksessamme havaitsimme, että yhdellä geenillä (vgll3) on yllättävän suuri (40%) vaikutus lohen sukukypsyy- sikään. Tämän hankkeen tavoitteena on ymmärtää paremmin lohen sukukypsyyteen liittyviä molekyyli- tason mekanismeja sekä sitä miten ympäristö (esim. veden lämpötila ja ruoan laatu: (normaali tai korkea rasvamäärä)) ja ympäristö- ge- notyyppivuorovaikutukset vaikuttavat sukukypsyyteen liittyviin</p>	

	biologiin prosesseihin esim. rasvan kertymiseen, kasvun nopeuteen ja varhaiskypsyymiseen.
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyy, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	Tutkimuksemme auttaa ymmärtämään paremmin sukukypsyyteen liittyviä prosesseja selkärangaisella lajilla. Samainen vglI3-geeni vaikuttaa myös ihmisen sukukypsyyseen, ja sen takia tutkimuksemme voi (epäsuorasti) edistää ihmisen puberteetin ymmärtämistä. Koska lohen sukukypsyyttä (ja -koko) on alentunut viime vuosien aikana, voi tutkimuksemme lisäksi edistää lohen suojelua luonnossa.
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Lohi 28720 eläintä
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Kaloista otetaan evänäyte nukutuksessa. Muuta haittaa aiheutuu kalojen mittaamisesta ja merkinnästä. Kalat lopetetaan nukutusaineen (MS222) yliannostuksella kokeen lopussa. Vakavuusluokat: lievä
3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs	
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	Tutkimuksen päätarkoitus on tutkia lohen sukukypsyyssprosessia. Eläinmallia tarvitaan, koska tutkimus koskee biologista prosessia, joka tunnetaan huonosti.
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Käytämme pienintä mahdollista määrää yksilöitä, joilla pystymme saamaan tilastollisesti luotettavia tuloksia tutkimuksemme. Tutkimuksemme kohteen (perimän ja ympäristötekijöiden (GxE) vuorovaikutusten) havaitseminen vaatii suhteellisen suuria yksilömääriä. Yksilömäärät tähän tarkoitukseen on arvioitu tietokonesimuloinnin ja pilottikokeen avulla. Käytettävien yksilöiden määrä minimoidaan ottamalla jokaisesta yksilöstä talteen mahdollisimman paljon fysiologisia tietoja (kuten paino, pituus), sekä molekyyli-tason analyysien osalta käyttämällä yhden yksilön eri kudoksia sen sijaan että eri kudokset otettaisiin erikseen talteen useammasta yksilöstä.
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 + b) Tutkimuksen päätarkoitus on tutkia lohen sukukypsyyssprosessia. Sen vuoksi lohi on paras mahdollinen eläin tähän tarkoitukseen. c) Yksilöiden tiheys on reilusti alle maksimin sallitusta tiheydestä. Kasvatustilojen olosuhteita seurataan jatkuvasti, jotta voidaan varmistaa, että eläimet voivat hyvin. Nukutuksen yhteydessä käytetty MS222 on yleisesti käytetty nukutusaine, jolla voidaan minimoida haittoja ja kipua yksilöiden käsitteilyn aikana.
Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	El 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.

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 22-2018

Hankkeen nimi	Ympäristöstressi, valinta, kalastus ja kalojen käyttäytymisen ymmärtäminen	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	Kalastus, ympäristö, evoluutio, elinkierrot, hybridisaatio	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Kyllä
	Lajien säilyttäminen	Kyllä
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tie- teellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	<p>Hankekokonaisuudessa selvitetään ympäristöstressoreiden, kalastuksen, laitosviljelyn ja istutusten kalakantoihin kohdistamia akuutteja sekä periytyviä vaikutuksia kontrolloiduissa olosuhteissa tehtyjen kokeiden avulla. Lisäksi selvitetään pyydä ja päästä –kalastuksen vaikutuksia kalojen lisääntymismenestykseen, ja käyttäytymispiirteiden vaihtelun fysiologista sekä perinnöllistä perustaa. Tutkimusten tarkoituksena on ymmärtää ympäristössä esiintyvien ihmisperäisten stressoreiden (kemikaalit ja mikromuovit) vaikutuksia kalojen biologiaan ja ekologiaan sekä parantaa nykyisiä kalastus- ja kalanviljelykäytäntöjä niin, että luontaisten kalakantojen elinkyky ja hyvinvointi turvataan parhaalla mahdollisella tavalla.</p>	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyötyä hankkeen tuloksista)	<p>Uusiin ympäristöuhkiin ei osata riittävällä tavalla varautua, jollei niiden vaikutuksia tunneta. Erityisesti mikromuovit ja lääkejäämät ovat vastikään löydettyjä uhkia, joiden biologisista ja ekologisista vaikutuksista ei ole vielä riittävää kuvaa esimerkiksi uusien puhdistusmenetelmien vaatimiseksi tai muun sääntelyn pohjaksi. Toisaalta kalastuksen ja laitospöytäkasvatuksen tulee perustua eläinsuojelullisesti ja ekologisesti hyväksyttäviin käytänteisiin, minkä vuoksi niiden vaikutuksista kalakantojen biologiaan ja ekologiaan tarvitaan tutkimusta. Esimerkiksi kantojen välisen hybridisaation vaikutuksia on syytä tutkia kokeellisesti ennen kuin kantoja sekoitetaan istutuksiin luonnonvesissä.</p>	
Käytettävät eläinlajit ja eläin- määrät	<p>Ahven 2000, hauki 30, Järvilohi 500, kiiski 700, kirjolohi 1000, kuha 1530, lohi 1000, made 30, mutu 200, siika 1500, särki 700, taimen 6000 eläintä</p>	
Ennakoidut haitat eläimille, arvi- oidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	<p>Kaloille aiheutuu tutkimuksessa haittaa pyydystyksestä, käyttäytymistestien ja hapenkulutusmittausten tekemisestä, nuku- tuksista mittausta ja merkintää varten, kemikaalialtistuksesta sekä verinäytteiden otosta. Kalat lopetetaan tutkimuksen päät- teeksi.</p> <p>Vakavuusluokka: kohtalainen</p>	

3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs	
<p>1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?</p>	<p>Kalojen käyttäytymisen, kalastusalttiuden ja fysiologian tutkiminen ilman elävää kalamallia on mahdotonta. Tutkimuksessa käytetään eläinkokeiden rinnalla populaatiomallintamismenetelmiä, joilla voidaan arvioida kalastuksen vaikutuksia usean kalasukupolven aikana. Kokonaan mallintaminen ei kuitenkaan pysty korvaamaan empiirisiä tuloksia, ja kalastuksen vaikutusten tutkiminen edellyttää autenttisten, yleisesti käytettävien kalastusmenetelmien käyttöä.</p>
<p>2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>Kokeissa käytetään pienintä mahdollista yksilömäärää, joka takaa tilastollisesti riittävän luotettavien tulosten saamisen. Tarvittavaa kalamäärää arvioidaan perustuen tutkimuksessa käytettävien vastemuuttujien tunnettuun tilastolliseen vaihteluun.</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>a ja b) Käytetyt lajit ovat pitkäaikaisia kalatutkimuksen mallilajeja, ja soveltuvat nyt kuvattaviin kokeisiin ominaisuuksiensa puolesta. Ahven on Suomen yleisin luonnonvarainen kala, jota ei istuteta ja jonka kannoista voidaan saada geneettisesti alkuperäisiä otoksia kokeisiin. Mutu on pienikokoinen käyttäytymisekologian mallilaji. Kiiski ja särki ovat villejä kalakantoja hyvin edustavia lajeja, jotka tulevat hyvin toimeen kokeissa käytettävissä koeolosuhteissa. Kuha on puolestaan runsastuva laji, johon kohdistuu voimakas kalastuspaine ja siksi se soveltuu hyvin kalastuksen vaikutusten tutkimiseen. Taimen, kirjolohi, siika ja lohi (sekä sen alamuoto järvilohi) ovat hyvin tunnettuja lajeja, joiden laitoskasvatuksen menetelmät tunnetaan. Taimen, lohi ja järvilohi lajeina kärsivät laitoskasvatuksen aiheuttamasta domestikaatiosta ja soveltuvat siten erityisen hyvin domestikaatiovaikutusten minimointiin tähtäävään tutkimukseen. Hauki ja made ovat kuhan ohella järviekosysteemiemme huippupetoja, ja toimivat luontaisina saalistajina useimmissa suomalaisissa järvissä ja joissa. Kaikki kalat altistuvat Suomen luonnonvesissä loisille, predaatiolle, kalastukselle ja vaihteleville pitoisuuksille lääkekemikaaleja, raskasmetalleja ja mikromuoveja.</p> <p>c) Koetoimenpiteissä käytetään luonnossa tavattavia tai potentiaalisesti tavattavia stressoreita ja pitoisuuksia. Tutkimusten ekologinen relevanssi edellyttää, että kalat käyttäytyvät kaikissa kokeissa mahdollisimman luontaisesti. Tämä onnistuu vain, kun kaloja käsitellään ja ylläpidetään kalojen luontaiset käyttäytymispiirteet huomioiden ja niiden hyvinvointi maksimoiden.</p>
<p>Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi</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>

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 23-2018

Hankkeen nimi	Ikääntymisen ja ko-morbiditeettien vaikutus aivohalvaukseen	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	aivohalvaus, Alzheimerin tauti, liitännäissairaus, lääkehoi-dot	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei
	Lajien säilyttäminen	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	<p>Tämän tutkimuksen tarkoitus on selvittää, miten ikä ja erilaiset liitännäissairaudet vaikuttavat aivohalvauksen lopputulemaan. Vaikka ikääntyminen ja erilaiset liitännäissairaudet ovat tyypillisiä aivohalvauspotilailla, suurin osa koe-eläintöistä tehdään edelleen käyttäen nuoria uroshiiriä. Tämä voi olla yksi syy siihen, miksi uudet aivohalvauksen lääkekohteet eivät ole osoittautuneet toimiviksi klinikassa. Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää, mitkä tekijät vaikuttavat vanhojen ja liitännäissairauksia omaavien yksilöiden aivohalvauksen lopputulemaan. Näiden tekijöiden selvittäminen johtaa todennäköisesti uusien, tehokkaampien hoitomuotojen kehittämiseen. Tämän tutkimuksen tavoitteena onkin testata uudenlaisia hoitumuuotoja aivohalvauksen eläinmalleilla. Tässä tutkimuksessa tutkimme lisäksi tarkemmin, mihin spesifisiin kohteisiin lääkeaineet vaikuttavat ja mitkä eri aivojen solutyypit protektiivista vaikutusta välittävät. Lisäksi tutkimme tulehdusreaktioita välittävien solujen toimintaa in vivo käyttäen multifotoni-laitteistoa.</p>	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	<p>Aivoiskemia eli aivohalvaus on toiseksi yleisin kuolinsyy länsimaissa ja väestön ikääntyessä aivohalvausten lukumäärä kasvaa koko ajan. Yleisimmin ihmisillä aivohalvaus johtuu joko aivo- tai kaulavaltimoiden ahtautumisesta tai tukkeutumisesta. Tällä hetkellä ainoa saatavilla oleva hoito aivohalvaukseen on liuotushoito, joka on aloitettava alle 3h oireiden alkamisesta. Liuotushoidosta saavat hyödyt ovat tutkimusten mukaan ristiriitaisia, entsyymaattinen trombolyyssihoito ei sovellu kaikille ja voi aiheuttaa lisääntyntä riskiä saada aivoverenvuoto. Uudet hoitokeinot ovatkin tarpeen aivohalvauksen hoidossa. Monet potentit lääkeaineet ovat osoittautuneet</p>	

	<p>kliinisissä kokeissa tehottomiksi, vaikka ne ovat olleet suojaavia hiirillä ja rotilla tehdyissä kokeissa. Tämä voi johtua siitä, että usein aivohalvaukseen sairastuvat ihmiset ovat ikääntyneitä, heillä on erilaisia liitännäissairauksia, kuten dementia, AD, diabetes ja muita tulehdusvästien sisältäviä liitännäissairauksia ja ihmisten ruokavalio sisältää huomattavasti enemmän rasvaa ja sokeria kuin koe-eläinten ruokavalio. Tämän vuoksi on tärkeää kehittää entistä relevantimpia eläinmalleja uusien lääkeaineiden testaamiseen. Erityisesti ikääntymisen ja liitännäissairauksien selvittäminen aivohalvauksen lopputulemaan on erittäin tärkeää. Lisäksi uusia lääkeainehoitoja tulee testata paremmissa aivohalvauksen eläinmalleissa</p>
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Hiiri 6724, rotta 701 eläintä
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	<p>Eläimille aiheutetaan kirurgisesti ihmisen aivohalvausta vastaava haitta ja patologiset muutokset, joka tarkoittaa aivovauriota sekä siitä johtuvia heikentyneitä motorisia toimintoja. Näihin vaurioihin kuuluu mm. leesiopuolen vastakkaisen eturaajan heikkous/koordinaatiovaikeus. Defektejä käytetään mittareina motorisissa testeissä ja käyttäytymistesteissä mitattaessa iskeemisen vaurion vakavuutta ja lääkeainevastetta. Eläimille aiheutuu aivohalvauksen indusoinnin lisäksi haittaa tutkittavien aineiden annosteluista, kuvantamisista, käyttäytymistestien tekemisestä, yksinpidosta ja verinäytteiden otosta. Eläimet lopetetaan kokeen lopussa.</p> <p>Vakavuusluokat: vakava</p>
3R-menettelmien soveltaminen - Application of the 3Rs	
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	<p>Meillä on käytössämme useita erilaisia aivohalvauksen soluviljelymalleja, joissa testamme tutkittavia hoitomuotoja ennen niiden viemistä eläinkokeisiin. Soluviljelykokeilla on kuitenkin valitettavasti mahdotonta mallintaa kaikkia aivohalvauksen aiheuttamia patologisia muutoksia. Lisäksi soluviljelymalleilla ei voida mallintaa vammaan aiheuttamia motorisia tai muistiin vaikuttavia vaurioita. Kokeessa käytettävällä aivohalvausmallilla saadaan koe-eläimeen ihmisen aivohalvauksen patologiset muutokset. Käyttäytymistestit täydentävät kudosleikkeistä saatavia tutkimustuloksia.</p>
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	<p>Ryhmällämme on käytössä vaihtoehtoisia in vitro -malleja, kuten kortikaalinearvoviljelmät, mikroglija ja astrosyyttiviljelmät. Soluviljely- ja muulla in vitro -tutkimuksella ei pystytä luomaan kokonaisvaltaista aivohalvauksen patologiaa paranemisprosessineen. Meillä on tiedossa kokeessa käytetyn mallin biologinen hajonta, jota käyttäen olemme laskeneet ryhmäkoot siten, että ne ovat</p>

	<p>pienimmät mahdolliset, joilla tilastollisesti merkittävät ryhmien väliset erot vielä saadaan näkyviin.</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>a) Hiiri pääasialliseksi koe-eläimeksi on valittu siksi, että käytettävissä olevat, tutkimuskysymysten kannalta sopivat siirtogeeniset eläimet ovat hiiriä.</p> <p>b) Kokeessa käytettävällä aivohalvauksmallilla saadaan koe-eläimeen ihmisen aivohalvauksen patologiset muutokset. Mallimme on toimiva, antaa toistettavat tulokset ja mahdollistaa sekä kudospatologian että käyttäytymistestit. Koska mallimme on pystytetty erityisesti hiirelle, se mahdollistaa siirtogeenisten eläinten käyttämisen.</p> <p>c) Eläimille annetaan kipulääkitystä leikkauksen jälkeen aina kun siihen on mahdollisuus. Lisäksi olemme optimoineet mallin siten, että sen aiheuttama vamma tuottaa toistettavan vaurion, jolla on mahdollista nähdä lääketoimen vaikutus luotettavasti. Eläimiä tarkkaillaan aivohalvauksleikkauksen jälkeen kahdesti päivässä ja niiden hoito on tehostettua. Hiiriä nesteytetään tarvittaessa sekä niille annetaan tarvittaessa jauhettua ruokaa. Eläimet, jotka eivät näytä toipumista, lopetetaan.</p>
<p>Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi</p>	<p>KYLLÄ</p>

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 24-2018		
Hankkeen nimi	Uusien lääketoimen ja tautimallien tutkiminen Alzheimerin taudissa	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	Alzheimerin tauti, lääketoimen, tautimalli, inflammaatio	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei
	Lajien säilyttäminen	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Kyllä
Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Tämän tutkimuksen tarkoituksena on testata uusia hoitomuotoja ja kehittää uusia relevantimpia hiirimalleja Alzheimerin tautiin.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyy,)	Alzheimerin tauti on yleisin keskushermoston rappeumasairaus ja dementiaa aiheuttava syy. Väestön ikääntyessä dementiaa sairastavien lukumäärä kasvaa koko ajan. Alzheimerin tautiin ei	

<p>kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)</p>	<p>ole olemassa parannuskeinoja ja nykyiset hoidot tuovat ainoastaan lievää oireita helpottavaa apua potilaille. Täten uudet hoitokeinot ovat tarpeen Alzheimerin taudin hoidossa. Monet potentit lääkeaineet ovat osoittautuneet kliinisissä kokeissa tehottomiksi, vaikka ne ovat olleet suojaavia hiirillä ja rotilla tehdyissä kokeissa. Tämä voi johtua siitä, että usein Alzheimerin tautiin sairastuvat ihmiset ovat ikääntyneitä heillä on erilaisia liitännäissairauksia, kuten ateroskleroosi, diabetes ja muita tulehdusvasteen sisältäviä liitännäissairauksia. Huomattavaa erityisesti on, että gliasolujen vasteet eläinten elimistössä ei vastaa ihmisten aivoissa tapahtuvia vasteita. Tämän vuoksi on tärkeää kehittää entistä relevantimpia eläinmalleja uusien lääkeaineiden testaamiseen. Lisäksi uusia lääkeainehoitoja tulee testata paremmissa Alzheimerin taudin eläinmalleissa.</p>
<p>Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät</p>	<p>Hiiri: 4330 eläintä</p>
<p>Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä</p>	<p>Kokeessa käytetyille siirtogeenisille eläimille ilmaantuu patologisia muutoksia, joista aiheutuu eläimille ihmisen Alzheimerin tautia vastaava haitta. Tämä tarkoittaa esimerkiksi muisti-, oppimis- ja käytöshäiriöitä. Eläimet kykenevät kuitenkin syömään, juomaan ja liikkumaan tavanomaisesti. Muutoin haittaa aiheutuu aineiden annosteluista mm aivoihin, käyttäytymistestien tekemisestä ja verinäytteiden otosta. Eläimet lopetetaan kokeen lopussa.</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>Meillä on käytössämme useita erilaisia soluviljelymalleja, joissa testamme tutkittavia hoitomuotoja ennen niiden viemistä eläinkokeisiin. Soluviljelykokeilla on kuitenkin valitettavasti mahdotonta mallintaa kaikkia Alzheimerin taudin aiheuttamia patologisia muutoksia. Lisäksi soluviljelymalleilla ei voida mallintaa Alzheimerin tautiin liittyviä muistiin ja käytökseen vaikuttavia häiriöitä. Kokeessa käytettävällä Alzheimerin taudin eläinmallilla saadaan koe-eläimeen ihmisen Alzheimerin taudin patologisia muutoksia. Käyttäytymistestit täydentävät kudosteikkeitä saatavia tutkimustuloksia.</p>
<p>2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>Ryhmällämme on käytössä vaihtoehtoisia in vitro -malleja, kuten kortikaalinearoneuroniviljelmät, mikroglia- ja astrosyyttiviljelmät. Soluviljely- ja muulla in vitro -tutkimuksella ei pystytä luomaan kokonaisvaltaista Alzheimerin taudin patologiaa ja käytöshäiriöitä. Laskemme ryhmäkoot siten, että ne ovat pienimmät mahdolliset, joilla tilastollisesti merkittävät ryhmien väliset erot vielä saadaan näkyviin. Eläimistä kerätyistä näytteistä tehdään analyyseja laboratorioissa, jolloin niistä saadaan maksimihyöty irti.</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) Hiiri koe-eläimeksi on valittu siksi, että hiiri on geeniperimältään lähempänä ihmistä kuin rotta ja käytettävissä olevat Alzheimerin taudin mallit ovat siirtogeenisiä hiiriä.</p> <p>b) Kokeessamme käytettäville Alzheimerin taudin eläinmalleille ilmaantuu kattavasti monia ihmisen Alzheimerin taudin patologisia muutoksia ja käytöshäiriöitä, joista osa ilmaantuu jo kohtalaisen nuorella ikää verrattuna moniin muihin Alzheimerin taudin hiirimalleihin. Malli on toimiva ja mahdollistaa sekä kudospatologian että käyttäytymistestit.</p> <p>c) Tutkijat ja eläintenhoitajat seuraavat eläinten hyvinvointia päivittäin. Mikäli koe-eläimelle ilmaantuu lopettamiskriteerit täyttäviä oireita, eläin lopetetaan.</p>
<p>Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi</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>

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 25-2018																	
<p>Hankkeen nimi</p>	<p>Lääkeaineiden tehon prekliininen tutkiminen kirurgisesti indusoiduissa keskushermoston vauriomalleissa</p>																
<p>Hankeluvan kesto</p>	<p>3 vuotta</p>																
<p>Avainsanat</p>	<p>Aivohalvaus, aivoverenvuoto, aivotrauma, selkäydinvaurio, prekliininen lääketutkimus</p>																
<p>Hankkeen tarkoitus</p>	<table border="1"> <tr> <td>Perustutkimus</td> <td>Ei</td> </tr> <tr> <td>Translaatio- tai soveltava tutkimus</td> <td>Kyllä</td> </tr> <tr> <td>Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto</td> <td>Ei</td> </tr> <tr> <td>Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi</td> <td>Ei</td> </tr> <tr> <td>Lajien säilyttäminen</td> <td>Ei</td> </tr> <tr> <td>Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus</td> <td>Ei</td> </tr> <tr> <td>Oikeuslääketieteelliset tutkimukset</td> <td>Ei</td> </tr> <tr> <td>Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito</td> <td>Ei</td> </tr> </table>	Perustutkimus	Ei	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei	Lajien säilyttäminen	Ei	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Perustutkimus	Ei																
Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä																
Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei																
Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei																
Lajien säilyttäminen	Ei																
Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei																
Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei																
Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei																
<p>Hankkeen tavoitteet (esim. tie- teellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)</p>	<p>Tässä hankkeessa tavoitteena on testata uusien lääkeaineiden ja hoitomuotojen tehoa luotettavasti vakiintuneissa eläinmal- leissa, jotta jatkokehittämiseen pystytään valitsemaan toimivat ja tehokkaat ehdokkaat. Tutkimus edesauttaa tehokkaimpien ja lupaavimpien lääkeaineiden ja hoitojen nopeaa etenemistä klii- nisiin kokeisiin ja sitä kautta kyseisistä vaurioista/sairauksista kärsivien ihmisten käyttöön.</p>																
<p>Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyy),</p>	<p>Mallinnettavat sairaudet/vauriot ovat tällä hetkellä paitsi maail- manlaajuisesti johtavia kuolinsyitä, myös suurimpia syitä vaike- asti ja pitkäaikaisesti vammautumisiin erityisesti nuorilla ja</p>																

kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	työkäisillä ihmisillä. Aivotrauman ja selkäydintrauman hoitoon ei ole olemassa tehokkaita lääkkeitä tai hoitokeinoja. Tehokkaita, edes 50 %:lla potilaista toimivia hoitoja aivojen verenkiertohäiriöihin ollaan niin ikään vasta etsimässä.
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Rotta: 11400 Hiiri: 4200 eläintä
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	<p>Tutkimuksessa aiheutetaan eläimille vakioitua menetelmää käyttäen aivohalvaus, aivoverenvuoto, aivotrauma tai selkäydintrauma. Kirurgiset malli-induktiot aiheuttavat eläimissä kipua. Kivun lievitystä käytetään aina, kun se on mahdollista. Eläimillä voi esiintyä eriasteisia halvaantumisoireita aivovaurion seurauksena. Oireisto lievenee kaikissa malleissa ajan kuluessa. Eläimille aiheutuu haittaa myös tutkittavien aineiden annosteluista, telemetrialähettimen asennuksesta, kuvantamisista, käyttäytymistestien tekemisestä ja verinäytteiden otosta. Tutkimusten päätteeksi eläimet lopetetaan.</p> <p>Vakavuusluokat: vakava</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>Testattavan lääkeaihion edulliset vaikutukset on yleensä testattu korvaavin menetelmin ennen prekliinistä vaihetta. Toisaalta ennen kuin vaikutuksia voidaan testata ihmiselimestössä, lääkeaihion teho sekä mahdollisesti turvallisuus ja spesifisyys on todettava selkärankaisessa nisäkäselimestössä.</p> <p>Tutkimuksessa käytettävät sairaus-/vauriomallit ovat kudosspesifisiä ja esiintyvät ihmisellä hyvin pitkälle erilaistuneissa soluissa, jotka puolestaan kuuluvat suurempiin solu- ja kudospokonaisuuksiin.</p>
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	<p>Eläinryhmille määritetään oikeanlaiset koot tilastotieteellisin menetelmin. Riittävän kokoiset ryhmät ja riittävän pitkät seuranta-ajat vähentävät myös saman koeasetelman toistamista uudestaan. Ennen minkään eläinmallin ottamista tutkimuskäyttöön se validoidaan ja pilotoidaan.</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>a) Suurin osa aivojen verenkiertohäiriöiden, aivotrauman ja selkäydintrauman eläinmalleista on kehitetty hiirissä ja rotissa. Jyrsijöiden fysiologia soveltuu kyseisiin malleihin. Jyrsijöiden käyttö on lisäksi yleisesti hyväksytty sairaus/vauriomalleihin kohdistuvissa prekliinisissä kokeissa.</p> <p>b) Käytettävät prekliiniset tautimallit ovat laajasti hyväksytyjä ja käytettyjä toistettavuutensa, ennustettavuutensa ja kattavan kertyneen tausta-aineiston vuoksi. Eläinmallit on valittu siten että ne olisivat mahdollisimman informatiivisia ja toistettavia toteutuksen ja tulosten kannalta.</p> <p>c) Jokaisen osahankkeen tutkimusmallille tyypilliset hyvinvointiin vaikuttavat tekijät on selvitetty ja huomioitu validaatiokokein sekä tutkimusmallikohtaisin lopetuskriteerein. Lopetuskriteereissä on tarkoin määritelty malleille tyypillisten oireiden</p>

	päätepiste. Kaikissa operaatiossa pyritään käyttämään mahdollisimman tehokasta ja laajaa kivunlievitystä sekä takaamaan eläinten toipuminen intensiivisellä post-operatiivisella tukihoidolla. Eläimille tehtävät tutkimukselliset toimenpiteet, kuten näytteenotto tai käyttäytymistestit suoritetaan mahdollisimman vähän stressiä aiheuttavia menetelmiä käyttäen. Eläimet esimerkiksi totutetaan uuteen ympäristöön tai laitteistoon ja niitä käsitellään ennen kokeen alkua.
Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	KYLLÄ 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.

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 26-2018		
Hankkeen nimi	Tulehdusmalli hiirellä	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	akuutti tulehdus, lääkehoito, hiiri	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei
	Lajien säilyttäminen	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tie- teellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Hankkeen tavoitteena on lisätä tietoa tulehdusreaktion syn- nystä ja kehittymisestä sekä kehittää sen lääkehoitoa	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyötyä hankkeen tuloksista)	Tulehdusreaktion syntymekanismien ja kehittymisen parempi tunteminen ja siihen vaikuttavien lääkeaineiden löytäminen. Tulehdusreaktion liittyy keskeisellä tavalla monien sairauksien syntyyn. Tämä tutkimus tuottaa uutta tietoa tulehdusreaktion syntyyn ja kehitykseen liittyvistä mekanismeista ja siten mah- dollistaa uusien lääkevaikutuskohteiden löytämisen ihmisen ja eläinten tulehdussairauksien hoitoon. Lisäksi voidaan tutkia uu- sia potentiaalisia tulehdusta rauhoittavia yhdisteitä / valmis- teita.	
Käytettävät eläinlajit ja eläin- määrät	Hiiri, 1620 eläintä	

Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	<p>Tutkimuksessa eläimille aiheutuu haittaa tutkittavien aineiden annostelusta. Tassuturvotus- ja ilmataskukokeessa eläimet ovat varsinaisen kokeen aikana narkoosissa. Nivelurvotus- ja tulehduskokeessa polviniveleen indusoidaan lievä tulehdus, joka ei estä raajan käyttämistä. Kokeiden lopussa koe-eläimet lopetetaan.</p> <p>Vakavuusluokka: lievä ja kohtalainen</p>
3R-menettelmien soveltaminen - Application of the 3Rs	
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	<p>Tulehdusreaktion kehittymiseen vaikuttavat useat eri solu- ja kudostyypit, joten sitä ei voida luotettavasti tutkia muuten kuin koe-eläimessä.</p>
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	<p>Koe-eläinten määrä tullaan pitämään mahdollisimman alhaisena, määrä on kuitenkin sellainen, jolla saavutetaan tilastollinen voima, mm. huolellisen tutkimussuunnitelman ja tarkasti suoritettujen kokeiden avulla. Käytettävät mallit ovat kirjallisuudessa hyvin kuvattuja ja laajasti käytettyjä. Käytetyt hiirikannat ovat sisäsiittoisia, joka minimoi geneettisestä taustasta johtuvan vaihtelun.</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>a ja b) Hiiren tulehdusreaktio on riittävän lähellä ihmisen vastaavaa c) Eläinten hyvinvointia tarkkaillaan päivittäin, mahdolliset haitat minimoidaan huolellisella kokeen suunnittelulla ja parhaalla mahdollisella eläinten käsittelyllä. Lisäksi kokeessa on erikseen määritellyt lopetuskriteerit.</p>
Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	<p>Ei</p> <p>Takautuva arviointi tehdään hankkeen päättymisen jälkeen. Hankijan on toimitettava tiedot arviointia varten 3 kuukauden kuluessa päättymisestä. Arviointi tehdään 6 kuukauden kuluessa tietojen toimittamisesta ja tulokset lisätään yleistajuiseen tiivistelmään.</p>

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 27-2018		
Hankkeen nimi	Sydämen, keuhkojen ja aortan vajaatoiminta sydänpysäytyksen jälkeen	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	Sydän, vajaatoiminta, sydänpysäytys	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei
	Lajien säilyttäminen	Ei

	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-opetus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoitolliset tarpeet)	<p>Sydänpysäytys on usein välttämätöntä sydänleikkauksen yhteydessä. Sydämen vajaatoiminta, keuhkojen hapen puute ja aortan laajentuminen ovat tärkeitä kliinisiä haasteita sydänpysäytyksen jälkeen. Tutkimme sydänpysäytyksen aiheuttamaa hapenpuutetta ja vajaatoimintaa käyttämällä rotan sydämen elinsiirtomallia. Välitön ja pitkäaikainen sydämen vajaatoiminta voi kehittyä huolimatta asianmukaisesta nykytietämyksen mukaisesta hyvästä hoidosta ja lääkityksestä. Sydänkirurgian yhteydessä käytetään sydänkeuhkokonetta, mikä estää sydämen vajaatoimintaa ja tulehduksen johdosta vajaatoiminnan vaurioita leikkauksen jälkeen. Etenkin sydämen ja aortan vajaatoiminnan pitkäaikaiset sydänlihakseen kohdistuvat muutokset ovat tuntemattomia.</p>	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	<p>Tutkimuksen tavoite on sekä lisätä nykytietämystä sydänpysäytyksen jälkeisestä sydämen vajaatoiminnasta, keuhkojen verenkiertohäiriöistä ja aortan laajentumasta että tarjota käytännön ratkaisuja sydänleikkauksen jälkeisen sydämen vajaatoiminnan hoitamiseksi. Työskentelemme tiiviisti yhdessä klinikoiden ja perustutkijoiden kanssa, jotta saavuttaisimme uusia käytännön läheisiä vastauksia välittömän ja pitkäaikaisen sydämen vajaatoiminnan hoitamiseksi sydämen, keuhkojen ja aortan osalta.</p>	
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Rotta 720 eläintä	
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	<p>Luovuttajarotille muodostetaan vatsaontelon laskimon ja valtimon välinen yhteys kirurgisesti ja kuukautta myöhemmin niiltä kerätään sydän ja aorta lopetuksen yhteydessä. Vastaanottajarotalle siirretään vatsaonteloon luovuttajarotan sydän ja aorta. Vastaanottajarottia seurataan korkeintaan kolmen kuukauden ajan, jonka jälkeen eläimet lopetetaan ja tutkittavat siirännäiset otetaan talteen tutkittaviksi. Eläimelle koituu haittaa seuraavista: kirurgia, taudin kehittyminen (sydämen vajaatoiminta) sekä tutkittavien aineiden annostelusta. Tutkimuksen päätyttyä eläimet lopetetaan.</p> <p>Vakavuusluokat: kohtalainen</p>	
3R-menettelmien soveltaminen - Application of the 3Rs		
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	<p>1. Replacement Rotan sydämen elinsiirtomalli tarjoaa mahdollisuuden tutkia sydämen vajaatoimintaa simuloimalla sydänpysäytyksen kliinistä konseptiä. Tämä translationaalinen tutkimus sallii välittömän tiedonannon kliinisestä tapahtumasta sairaalan klinikoille potilaiden parhaaksi. Soluviljelymallit ovat tämänkaltaisessa kysymyksen asettelussa epäluotettavia, kun tutkitaan täydellistä sydänpysäytyksen jälkeistä hapenpuutetta sydänkirurgian jälkeen.</p>	
2. Vähentäminen - Reduction	2. Reduction	

Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Tilastollinen luotettavuus määrää pienimmän lukumäärän tarvittavia eläimiä tämän tutkimuksen suorittamiseksi. Tähtäämme jokaisen tutkimusryhmän tarvitsevan ainakin 6 siirrännäistä, jotta tilastollinen merkitsevyys ja voima voidaan laskea luotettavan tutkimuksen aikaansaamiseksi. Olemmekin pitkäaikaisen koe-eläintutkimuksemme ja -kokemuksen myötä halunneet rajoittaa eläinten määrän käsittämään vain välttämättömät koesarjat tutkimuksen luotettavuuden kärsimättä.
3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?	3. Refinement Riittävät nukutus- ja kivunestomenetelmät, mahdollisimman aikaiset lopetuskriteerit, eläinten lukumäärä kivuliaissa käsittelyissä on tarkoin rajattu mahdollisimman vähäiseen määrään. Eläinten hyvinvoinnin varmistamiseen kuuluu myös vähintään päivittäin tapahtuva eläinten tarkistaminen. Tilanteen ja tarpeen mukaan eläimen hyvinvoinnista huolehditaan tarkasti varmistamalla kivunpoiston riittävyys, operoinnista heräämisvaiheen häiriötön kulku.
Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	Ei

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 28-2018		
Hankkeen nimi	Amyotrofisen lateraaliskleroosin mallintaminen hiiressä	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	ALS, mekanismit, kuvantaminen, hoito	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei
	Lajien säilyttäminen	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tie- teellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Tavoitteena on kehittää uusia, luotettavia ja ennustavia malleja amyotrofisen lateraaliskleroosin (ALS) patofysiologian ja hoito- jen tutkimiseen.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyötyä hankkeen tuloksista)	ALS on liikehermojen rappeumasairaus, joka johtaa tah- donalaisten lihasten halvaantumiseen ja kuolemaan 3–5 vuo- dessa ja johon ei ole parantavaa hoitoa. Suomessa tautiin sai- rastuu vuosittain noin 130 henkilöä. ALS-tutkimuksessa käytetyt siirtogeeniset eläinmallit eivät ole onnistuneet mallintamaan ih- misen sairautta ja useat lääkekokeet ovat epäonnistuneet siir- tämään hiirissä nähdyn hyödyn ihmiseen. Tässä hankkeessa	

	solusiirtoa käyttäen viedään ihmisen tautipatologia hiiriin ja näin luodaan ennustavampi eläinmalli.
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Hiiri, 1680 eläintä
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	<p>Eläimille aiheutuu haittaa mallin tuottamisesta, tutkittavien aineiden annostelusta, motorisista testauksista ja kuvantamisesta. Selkäytimen hermovaurio sinällään heikentää motorisia toimintoja, mutta eläimet kykenevät kuitenkin syömään, juomaan ja liikkumaan. Eläimet lopetetaan ennakkoon määritetynä ajankohtana histologiaa ja kudospäätyksiä varten ennen lopetuskriteerien täyttymistä. Kokeen päätteeksi eläimet lopetetaan.</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?	Käytössämme on useita erilaisia ALS:in soluviljelymalleja, joissa tutkitaan tautiin johtavia mekanismeja. Soluviljelykokeilla ei kuitenkaan voida tutkia motorisia toimintoja tai hyödyntää kuvantamista taudin kehityksessä.
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Meillä on tiedossa yhdysvaltalaisen yhteistyö-tutkimusryhmän kautta kokeessa käytetyn mallin biologinen hajonta. Tätä käyttäen olemme laskeneet (voima-analyysi) ryhmäkoot siten, että ne ovat pienimmät mahdolliset, joilla tilastollisesti merkittävät ryhmien väliset erot vielä saadaan näkyviin.
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) Käytettävässä mallissa ihmisen ALS-patologia viedään eläimeen. Xenograftimallin käyttö vaatii immunopuutteisten hiirien käyttöä. Myös aikaisemmat vastaavat työt on tehty hiirillä.</p> <p>b) Käytettävässä mallissa ihmisen indusoiduista kantasoluista erilaistetut astrosyyttien esiasteet siirretään aikuisen hiiren selkäyttimeen, mikä aiheuttaa ihmisen ALS:ia vastaavat oireet. Malli mahdollistaa sekä kuvantamisen (PET) ja käyttäytymistestit taudin edetessä että kudospatologian tarkemman selvittelyn.</p> <p>c) Kaikki invasiiviset toimenpiteet tehdään eläimen ollessa nukutuksessa. Toimenpiteiden jälkeen huolehditaan asianmukaisesti kivunlievityksestä. Eläinten painonkehitystä ja hyvinvointia seurataan säännöllisesti. Tarvittaessa eläimiä nesteytetään ja niille annetaan pehmenneitä ruokia. Eläin lopetetaan lopetuskriteerien täytyessä.</p>
Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	<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>

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 29-2018

Hankkeen nimi	Erialaisten ruoka-, ravinto-, lääkeaineiden, bioyhdisteiden, genotyyppin tai olosuhteiden vaikutus energiatasapainoon tai käyttäytymiseen	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	Dieetit, peptidit, lääkeaineet, energia-aineenvaihdunta; käyttäytyminen	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei
	Lajien säilyttäminen	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tie- teellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Lihavuus, metabolinen oireyhtymä sekä niihin liittyvät liitännäissairaudet ovat nykypäivänä suuria ongelmia, joiden perusmekanismeja ei tunneta. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tutkia näitä mekanismeja tutkimalla erilaisten ruoka-, ravinto- ja lääkeaineiden tai peptidien ja/tai uudenlaisen ilmiön ja/tai erilaisten olosuhteiden vaikutusta eläinten syömis-, juomis-, liikkumis-, ja energiatasapainon säätelyssä ja käyttäytymisessä. Aiheeseen liittyen teemme yhteistyötä useiden tutkimusryhmien kanssa.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyötyä hankkeen tuloksista)	Tutkimuksen odotetaan tuovan tutkijoille ympäri maailmaa tärkeää perustietoa lihavuuden ja siihen liittyvien liitännäissairauksien syntymekanismeista. Näin tutkijat pystyvät tulevaisuudessa kehittämään esimerkiksi täsmälääkkeitä näiden sairauksien estämiseksi/hoitamiseksi.	
Käytettävät eläinlajit ja eläin- määrät	Hiiri, 864; rotta 432 eläintä	
Ennakoidut haitat eläimille, arvi- oidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Tässä tutkimuksessa eläimille voi koitua haittaa dieeteistä (esim. runsasrasvainen ruoka, painon nousu jne.), lääkeaineiden ja/tai peptidien annostelusta (aineiden omat vaikutukset ja/tai annostelun tuoma kipu, esim. pistokset, ohjaukskanyyliin ja/tai minipumppujen asennus), eri tutkimusolosuhteista (kylmä/termoneutraali/pimeä) ja verinäytteiden ottamisesta. Eläimet voivat joutua olemaan tutkimuksessa pitkään yksin kotihäkissään. Vakavuusluokat: kohtalainen	
3R-menettelmien soveltaminen - Application of the 3Rs		
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi	Lihavuuden ja sen liitännäissairauksien tutkiminen ei onnistu pelkästään solutason kokeilla, koska yksittäiset solut eivät toimi	

korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	samoin kuin kokonainen elimistö. Eläinkokeilla saadaan riittävästi tietoa fysiologisista ilmiöistä.
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Tutkimuksessa käytetään sitä eläinmäärää, joiden avulla tuloksiin voi luottaa (toistaminen jne.). Jos on mahdollista, tutkimuksessa käytetään cross-over –tyyppistä koeasetelmaa, jolloin samoja eläimiä käytetään uudelleen. Lisäksi hankkeessa tehdään myös muita laboratorioskokeita mahdollisuuksien mukaan.
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) Hiiri ja rotta ovat hyvin tunnettuja ja paljon käytettyjä eläinmalleja alan tutkimuksessa. Eläinkoetta ei voida korvata, koska esim. veden- ja ravinnonottoa, aktiivisuutta ja energia-aineenvaihduntaa on mahdotonta tutkia muilla menetelmillä (esim. soluilla).</p> <p>b) Hiiret ja rotat ovat tällaisessa tutkimuksessa paljon käytettyjä ja hyvin tunnettuja malleja, jolloin tuloksia pystytään hyödyntämään parhaiten.</p> <p>c) Tarvittaessa eläimet totutetaan koeolosuhteisiin. Jokainen koe suoritetaan siten, että eläimet eivät joudu kärsimään tarpeettomasti (esim. ajallisesti). Operaatioiden yhteydessä huolehditaan tarvittavasta kivunlievityksestä ja tarpeeksi pitkää toipumisajasta. Häkeissä käytetään virikkeitä aina kun se ei häiritse mittauksia. Kylmäkokeissa käytetään pesämateriaalia.</p>
Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	<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>

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 30-2018		
Hankkeen nimi	Rotan neuroinflammaatioon kuvantaminen	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	neuroinflammaatio, kuvantaminen, rotta, PET, MRI	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Ei
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Ei
	Lajien säilyttäminen	Ei
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tie- teellinen tieto, jota haetaan	Multippeliskleroosia (MS-tauti) muistuttavien rotan neuroinflammaatiomallien avulla tutkimme uusien merkkiaineiden	

<p>taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)</p>	<p>soveltuvuutta positroniemissiotomografia/tietokonetomografia (PET/TT) -kuvantamiseen. MS-tauti on kroonisesti etenevä keskushermoston sairaus, joka aiheuttaa myeliinikatoa ja tulehdusreaktion keskushermostossa. Tulehdusreaktiolla on merkittävä seuraus taudin kokonaiskuvaan ja sen on todettu vaikuttavan MS-taudin etenemiseen sekä kliinisiin oireisiin. MS-taudin kuvantamiseen on käytetty pääosin magneettiresonanssikuvantamista (MRI), joka pystyy havaitsemaan taudille olennaisia aivojen valkean-aineen leesioita. Tulehduksen havaitsemiseen MS-taudissa ei kuitenkaan tällä hetkellä ole hyvää menetelmää. PET/TT-kuvantamisen ja tulehdusta havaitsevien merkkiaineiden avulla voitaisiin edistää MS-taudin diagnostiikkaa ja parantaa hoidon arviointia. Tämän hankkeen tavoitteena on tutkia uusia PET-merkkiaineita MS-tautiin liittyvän tulehduksen kuvantamiseksi käyttäen rottamalleja. Referenssikuvauksena käytetään MRI:tä. Sopivilla PET-merkkiaineilla voisi myös tutkia uusien lääkkeiden vaikutusta, ensin eläinmalleilla ja myöhemmin MS-potilailla.</p>
<p>Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötystä hankkeen tuloksista)</p>	<p>Hankkeen tavoitteena on tutkia uusia PET-merkkiaineita MS-tautiin liittyvän tulehduksen kuvantamiseksi. Kuvantamisen avulla tulehduspesäkkeet voitaisiin havaita varhaisessa vaiheessa ja muutoksia tulehduspesäkkeiden aktiivisuudessa voitaisiin tutkia. Lisäksi tulehdusta lieventävien lääkkeiden tehoa voitaisiin tutkia. Lopulta tästä voisivat hyötystä MS-potilaat.</p>
<p>Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät</p>	<p>Rotta, 110 eläintä</p>
<p>Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä</p>	<p>Rotille aiheutetaan aivoihin paikallinen tulehdus inaktivoitavalla tuberkuloosibakteerilla tai lipopolysakkaridilla, annostelu tapahtuu kirurgisesti. Rotille aiheutuu haittaa myös tulehdusta aktivoivien aineiden annostelusta ihon alle, toistuvista kuvantamisista, lääkeaineannosteluista sekä verinäytteiden otosta.</p> <p>Vakavuusluokat: kohtalainen</p>
<p>3R-menettelmien 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>Merkitseminen, jakautuminen ja käyttäytymistä elimistössä on välttämätöntä tutkia in vivo- tutkimuksilla. In vitro- kokeilla ei saada tietoa edellä mainituista parametreista, eikä merkitseminen hajoamistuotteista. Myös veriaivoesteiden läpäisevyyttä voi luotettavasti tutkia vain in vivo-tutkimuksilla.</p>
<p>2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>Tutkimus koostuu pitkittäistutkimuksista, joissa samaa eläintä kuvataan eri aikapisteissä. Sama eläin voidaan käyttää lopuksi myös ex vivo- tiedon keräämiseen. Lisäksi tutkittavat yhdisteet on seulottu ennen eläinkokeita hyödyntäen in vitro-menetelmiä. Hyödynämme myös olemassa olevaa tutkimustietoa aiemmista tutkimuksista kyseisellä eläinmallilla. Näiden ansiosta tarvittavien eläinten määrää on voitu vähentää.</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 soveltuu hyvin in vivo PET-kuvantamiseen. PET kameran paikkaerotuskyky (resoluutio) on riittävän tarkka erottaakseen merkkiaineen sitoutumiskohdat rotassa.</p> <p>b) Rotta on geneettisesti hyvin lähellä ihmistä. Valitsemamme Lewis rottakanta soveltuu erityisen hyvin käyttötarkoitukseemme, koska se on herkkä ja ideaali eläinmalli autoimmuunitautien ja tulehduksen mallintamiseen. Tässä eläinmallissa tulehdus on todennäköisimmin perusteellisempi muihin rottakantoihin verrattuna, jolloin saadaan kerättyä luotettavampaa tietoa heti alusta saakka.</p> <p>c) Eläimille aiheutuvan haitan minimoimiseksi rotille indusoidaan vain paikallinen tulehduspesäke levinneen tulehdusmallin sijaan, mikä vähentää kipua ja kärsimystä. Rotille annostellaan opioidia ja tulehduskipulääkettä ennen leikkausta ja leikkauksen jälkeen. Eläinten yleiskuntoa seurataan. In vivo-kuvaukset ja niihin liittyvä suonensisäinen annostelu tehdään eläimelle kevyen anestesian aikana. Lääkkeiden annostelu vatsaonteloon tai suun kautta on myös mahdollista. Lääkeaineannostelu voi aiheuttaa eläimille niiden käsittelystä johtuvaa lievää stressiä ja neulanpistosta aiheutuvaa kipua. Kaikki toimenpiteet suoritetaan pätevän, kokeneen ja ammattitaitoisen henkilökunnan toimesta.</p>
<p>Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi</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>