

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 1-2019

Hankkeen nimi	Solu-interaktioiden ja aktiini-solutukirangan rooli ihon ja ikenen epiteelin kantasolujen toiminnassa: fysiologiset ja molekulaariset mekanismit	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	Kantasolu, epiteeli, Wnt signaali, aktiini, kalsium signaali	
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)	Ihon ja ikenen okasoluepiteelit ovat ensilinjan puolustus pato- geeneja, ultraviolettisäteilyä ja muita ympäristön haittatekijöitä vastaan. Tämä ensilinjan puolustusfunktio altistaa ne usein ku- dostuholle ja pitkällä aikavälillä syövän muodostukselle. Kanta- solut ihon ja ikenen epiteelissä ylläpitävät näiden kudosten toi- mintaa ja uusiutumista. Ne omaavat erityisen jakautumis- ja eri- laistumiskyvyn ja siksi vastaavat kudoksen korjaamisesta vauri- oiden jälkeen. Kantasolut osallistuvat kuitenkin myös syövän syntyyn ja etenemiseen. Ihon ja ikenen kantasolut ovat toimin- naltaan ja signaalintykyvyytään monimuotoisia, mutta tämän monimuotoisuuden toiminnallinen merkitys kudosten ylläpi- dossa ja syövän synnyssä on epäselvä. Tässä projektissa tutki- taan ikenen epiteelin kantasolujen toiminnallista heterogeni- teettia, tuman aktiinin roolia ihon epiteelin kantasolujen toi- minnassa sekä mekanosensitiivisten ionikanavien roolia ihon epiteelin kantasolujen toiminnassa.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyötyä hankkeen tuloksista)	Suun alueen syövät ovat nopeasti yleistymässä, mutta ikenen kantasolujen identiteetti on vielä epäselvä ja näiden solujen toi- minnasta tiedetään hyvin vähän. Tämän hanke mahdollistaa ikenen kantasolujen tunnistamisen ja toiminnan ymmärtämisen hiiren epiteelissä, joka läheisesti muistuttaa ihmisen epiteeliä. Kantasolujen toiminnan ja säätelyn kudos-, solu-, ja molekyyli- tason ymmärtäminen mahdollistaa kantasoluterapioiden kehit- tämisen ikenen ja ihon kudosturvaurioiden hoitoon. Lisäksi, koska kantasoluilla on keskeinen rooli syövän synnyssä, kantasolu- markkereiden tunnistaminen mahdollistaa jatkotutkimuksia näiden solujen roolissa epiteelin syövässä.	
Käytettävät eläinlajit ja eläin- määrät	Hiiri 976 eläintä	

Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Lääkeainekokeissa haitat liittyvät annosteluun vatsaonteloon tai nahan alle. Poistogeenisillä hiirillä esiintyy mahdollisesti karvojen kasvun häiriöitä sekä ihon lieviä ärsytysreaktioita. Eläimet lopetetaan kokeen lopuksi. 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?	Teemme mekanistisia kokeita 2D- ja 3D soluviljelyssä. Tutkimuksemme pääpaino on kuitenkin monimutkaisissa solutyypin ja kudoseränteen välisissä vuorovaikutuksissa, ja niiden vaikutuksissa kudoshomeostaasiin. Näitä on mahdotonta toistaiseksi tutkia muualla kuin elävässä, kokonaisessa organisaatiossa.
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Koe on suunniteltu niin, että eläinmäärät ovat mahdollisimman pieniä mutta kuitenkin varmasti riittäviä selkeiden tilastollisten erojen saavuttamiseksi. Ne eläimet, joita käytetään varsinaisten kantojen ylläpitoon tai jotka tulevat risteytysten sivutuotteina mutta eivät kanna haluttua alleelyhdistelmiä ovat ilmiasultaan normaaleja eivätkä koe haittaa vaan lopetetaan.
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) Hiiret ovat riittävän samanlaisia kuin ihmiset ja niiden geenien ilmentymismallit, fysiologia ja käytös tunnetaan hyvin. 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. c) Hiiret ylläpidetään patogeenivapaassa ympäristössä ja useampia lajitovereita pidetään samassa häkissä aina kuin mahdollista. Kokeneet ja rauhalliset eläinlääkärinä käsittelevät hiiriä, ja niitä tarkkaillaan jatkuvasti hyvinvointiongelmien varalta yhteistyössä eläinlääkärin kanssa. Kaikkiin hyvinvointiin liittyviin ongelmiin reagoidaan nopeasti, ja eläimet lopetetaan, mikäli lopetuskriteerit täyttyvät.
Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	EI 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.

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 2-2019	
Hankkeen nimi	Metsäpeuran merkintä: runsaus, käyttäytyminen ja demografia
Hankeluvan kesto	5 vuotta
Avainsanat	metsäpeura, lähetinmerkintä, liikkuvuus, selviytyminen, kuolinsyyt

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	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)	Tavoitteena tuottaa tietoa metsäpeurankannan runsaudesta ja siihen vaikuttavista tekijöistä. Lisäksi tuotetaan tietoa lajin tilan arviointiin, käyttäytymisestä, liikkuvuudesta, levittäytymisestä, lisääntymisestä, kuolevuudesta ja geneettisestä rakenteesta. Tulokset tukevat suoraan lajin suojelua (EU ja kansallinen taso) ja riistahallinnon (Suomen Riistakeskus, Maa- ja metsätalousmi- nisteriö) päätöksentekoa sekä käytännön hoitotoimenpiteitä mm. geneettistä suojelua varten. Tuloksista raportoidaan tie- teellisissä ja muissa julkaisuissa sekä tiedotusvälineissä.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyötyä hankkeen tuloksista)	Ilman em. toimenpiteitä metsäpeurakannan kokoa, vasatuottoa ja niihin vaikuttavia tekijöitä ei pystytä selvittämään sillä tark- kuudella, mitä lajin kannan hoito sekä suotuisan suojelun tason seuraaminen edellyttävät.	
Käytettävät eläinlajit ja eläin- määrät	Metsäpeura (<i>Rangifer tarandus fennicus</i>), 250 eläintä	
Ennakoidut haitat eläimille, arvi- oidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Aikuisille peuroille aiheutuu haittaa pannoittamisesta (nukutus) ja vasoille pyydystyksestä ja korvamerkin asennuksesta. 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?	Laji esiintyy harvalukuisena ja laikuittaisesti Suomenselän ja Kai- nuun erämaissa. Vuosikierron aikana eläimet liikkuvat paljon ja esiintymisalueet vaihtelevat vuosittain. Yleiset riistalaskentojen vakioidut monitorointimenetelmät eivät metsäpeuralle sovi, vaan se on laskettava totaalilaskentana silloin, kun sen esiinty- misalue on pantaeläimistä saadun tiedon perusteella suppeim- millaan. Lisäksi, eläinten liikkuvuutta, vasatuottoa ja kuollei- suutta ei voi selvittää vakioiduilla maastomonitorointimenetel- millä. Yksilöllisesti merkittyjen eläinten avulla maastomono- rointi kohdennetaan sinne missä eläimet pääsääntöisesti sijait- sevat ja niitä on mahdollista tavoitteellisesti ja häiriöttä havain- noida. Kaukokartoituksena seurattavat yksilöt vähentävät mer- kittävästi maastossa tapahtuvaa seurantaa ja samalla eläimiin kohdistuvaa häirintää. Laji on pääsääntöisesti arka, vaikea ha- vainnoida sekä altis häirinnälle erityisesti lisääntymisaikana.	
2. Vähentäminen - Reduction	Huolellisella etukäteissuunnittelulla pyritään varmistamaan, että havaintoaineisto on tieteellisesti laadukasta ja	

Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	seurantalaitteilla ei varusteta enempää yksilöitä kuin tutkimusaineiston luotettavuuden kannalta on välttämätöntä.
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) Ei vaihtoehtoja eläinlajeja. b) Eläinmalli ei käytössä tässä hankkeessa c) Haitan minimointi tapahtuu kiinniottomenetelmän jatkuvalla kehittämisellä, toimenpiteiden vähäisyyden ja kohdelajille suunnitellun uusimman käytettävissä olevan tekniikan hyödyntämisellä ja huolellisella etukäteissuunnittelulla
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 3-2019		
Hankkeen nimi	Uuden rokotteen annostelutavan kehittäminen	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	tuhkarokko, vihurirokko, lämpötilaherkkyys, rokote	
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. tieteellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	<p>Rokotevalmisteiden yksi suurimmista ongelmista on heikko lämpökestävyys. Maailman terveysjärjestö WHO on arvioinut, että vuosittain jopa puolet valmistetuista kylmäkuivatuista ja neljännes nestemäisistä rokotteista menettää tehonsa liian korkean säilytyslämpötilan vuoksi. Taloudelliset menetykset ovat miljardiluokkaa.</p> <p>Tässä projektissa pyritään kehittämään uudentyyppisiä lämpökestävä rokotevalmistetta. Tällaisia rokotevalmisteita ei tarvitsisi säilyttää pakastimessa tai jääkaapissa ja ne soveltuisivat erityisen hyvin käytettäväksi kehittyvissä maissa, joissa ei ole varmuutta katkeamattomasta kylmäketjusta säilytettäessä rokotteita ennen annostelua.</p>	

	<p>Tuhkarokko on yksi tarttuvista ihmisten sairauksista joka voi aiheuttaa vakavia jälkisairauksia, elinikäisiä vaurioita ja pahimmassa tapauksessa kuoleman. Ennen tuhkarokkorokotetta yli 90% lapsista sairasti tuhkarokon ennen 15-vuotta. Nämä infektiot arvioitiin aiheuttaneen yli kaksi miljoonaa kuolemaa ja 15 000 - 60 000 sokeutta vuosittain maailmanlaajuisesti. Toisin kuin tuhkarokko, vihurirokko infektiot aiheuttavat suhteellisen lieviä oireita lapsille. Kuitenkin vihurirokko infektio naisilla raskauden alkuvaiheessa voi vaikuttaa sikiöön aiheuttaen keskenmenon, sikiön kuolemisen tai kehityshäiriön (synnyttäminen vihurirokko-oireyhtymä (CRS), johon kuuluu sydänsairaus, sokeus ja kuurous).</p> <p>Tuhkarokko-infektioista valtaosa (yli 95 prosenttia) esiintyy maissa, joissa asukaskohtainen tulotaso on alhainen ja heikot terveysinfrastruktuurit (Etelä-Aasia ja Afrikka).</p>
<p>Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)</p>	<p>Tavoitteena on saada rokotteelle sellainen annostelumuoto (matriisi), ettei rokotteen tehon säilyminen vaadi katkeamattomaa kylmäketjua.</p> <p>Onnistuessaan tämä projekti parantaisi huomattavasti kehittyvien maiden tuhka- ja vihurirokkoihin liittyvää (lapsi)kuolleisuutta ja ehkäisisi elinikäisten varioiden syntymistä.</p> <p>Tarkemmin tietoa WHO:n Global measles and rubella strategic plan : 2012-2020 (WHO)</p>
<p>Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät</p>	<p>Hiiri 220 kpl</p>
<p>Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä</p>	<p>Suurin aiheutettu haitta eläimille tässä tutkimusmallissa aiheutuu rokotteen antamisesta (injektio) ja verinäytteen otosta. Eläimille ei ennakoida tulevan vakavia terveyshaittoja. Eläimet lopetetaan kokeen jälkeen.</p> <p>Vakavuusluokat: lievä</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>Immuunivaste tai immuunireaktio on elimistön tapa reagoida havaitsemaansa antigeeniin. Immuunivasteeseen kuuluu normaalisti vasta-aineiden ja antigeeniin reagoivien imusolujen muodostuminen, jota ei kokonaisuudessaan ole mahdollista mallintaa in vitro.</p>
<p>2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>Ensin suoritetaan pilottikoe, jolla varmistetaan, jotta valittu eläinmalli tuottaa vasta-ainetta.</p> <p>Näytteenottopisteet on valittu siten, että samasta eläimestä on mahdollista kerätä kaikki aikapisteet, joka vähentää tarvittavien eläinten määrää oleellisesti.</p>
<p>3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle.</p>	<p>a) Eläinlaji on valittu käyttäen kirjallisuutta</p>

<p>b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta?</p> <p>c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?</p>	<p>b) Hiiri on pienin eläin, jolla katsotaan saatavan haluttu eläintautimalli aikaiseksi.</p> <p>c) Rokotteen injektio tehdään hiiren ollessa anestesiassa</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 4-2019		
Hankkeen nimi	Tyvikalvokollageenin XVIII fysiologiset ja kehitysbiologiset tehtävät	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	kollageeni, metabolia, soluväliaine	
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. tieteellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Hankkeella pyritään selvittämään kollageenin XVIII eri muotojen toimintaa kehityksen aikana ja fysiologisia tehtäviä rasva- ja glukoosiaineenvaihdunnassa.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	Tämä hanke tulee lisäämään tietämystämme tekijöistä ja mekanismeista, jotka säätelevät rasvojen ja hiilihydraattien aineenvaihduntaa. Niiden ymmärtäminen on tärkeää yleisten aineenvaihduntasairauksien kuten metabolisen oireyhtymän, liikalihavuuden ja diabeteksen syitä selvitettäessä. Lisäksi hanke auttaa selvittämään kollageeni XVIII eri muotojen merkitystä elinten kehittymistä ohjaaville signaaleille.	
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Hiiri, 16196 eläintä	
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Kollageeni XVIII tai sen lyhyen muodon puuttuminen aiheuttaa hiirille lieviä silmäongelmia. Tutkimuksessa eläimille voi koitua haittaa runsasrasvaisesta ruokavaliosta (esim. painonnousu, veren sokeri- ja rasva-ainepitoisuuksien nousu, karvapeitteen	

	<p>öljyisyys ja ihon kutina), stressiä (yksinolo, ritiläpohjainen häkki), kipua verinäytteiden ottamisesta ja injektioinneista. Eläimet lopetetaan toimenpiteen jälkeen.</p> <p>Vakavuusluokat: lievä, 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>Rasvojen ja hiilihydraattien aineenvaihdunta ja diabeteksen kehittyminen ovat monimutkaisia, monitekijäisiä ja tarkasti hormonaalisesti säädeltyjä tapahtumia, joita ei voida luotettavasti tutkia ilman eläinmalleja. Eläinkokeiden tukena käytämme kaupallisesti saatavilla olevia soluja ja hiirien rasvakudoksesta eristettyjä kantasoluja, joita voidaan viljelmässä erilaistaa rasvasoluiksi. Vaikka soluviljelymenetelmät ovat kehittyneet ja niiden käyttö on lisääntynyt merkittävästi, ei niiden avulla voida toistaiseksi tarkasti jäljitellä elimistön fysiologista tilaa ja eri solutyypin ja solujen ympäristön monimutkaisia vuorovaikutuksia.</p> <p>Nisäkkäiden elinten kehittymistä voidaan seurata ainoastaan käyttämällä nisäkkäitä. Tällä hetkellä elinten kehittymistä voidaan seurata kudostutkimuksissa, mutta elinten aiheutuneet vaikutukset on kuitenkin kerättävä sikiöiltä kasvatusta varten.</p>
<p>2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>Tutkimuksessa käytetään sellaista eläinmäärää, jolla saadaan luotettavat tutkimustulokset. Yksinolo tai ritiläpohjainen häkki aiheuttaa hiirelle suurta stressiä, jonka takia yhdelle hiirelle ei tehdä useita stressaavia kokeita ja kokeet tehdään käyttäen useampia hiiriä. Eli pyritään käyttämään enemmän eläimiä, jotta yksilölle aiheutuisi vähemmän haittaa. Kaikista hiiristä kerätään useita eri kudostutkimuksia mahdollisimman moneen tarkoitukseen (histologia, RNA ja proteiininäytteet), jotta ei tarpeettomasti käytetä eläimiä.</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) Tutkimukseen käytetään eri muuntogeenisiä hiirilinjoja, joiden avulla voimme luotettavasti tutkia kollageeni XVIII merkitystä rasva- ja hiilihydraattiaineenvaihdunnassa ja sen alentuneen määrän vaikutusta hiiren terveyteen sekä sen kehitysbiologia tehtäviä elimistössä ja yksittäisissä elimissä.</p> <p>c) Eläimiä hoidetaan säädösten mukaisesti ja niitä käsittelevät eläinyksikön kokeneet työntekijät ja eläinkoekurssin käyneet tutkijat. Jos havaitaan merkkejä terveysongelmista, lopetamme eläimen.</p> <p>Tarvittaessa eläin totutetaan koeolosuhteisiin ja koe suoritetaan niin, ettei eläin joudu kärsimään tarpeettomasti (esim. ajallisesti). Metaboliahäkkikokeissa käytetään viriketikkua tai pohjatonta, muovista pesäkoppia riippuen häkkityypistä vähentämään stressiä.</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.
--	---

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 5-2019		
Hankkeen nimi	Kalojen kaivospäästöille altistumisen vaikutukset	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	kaivos, mangaanisulfaatti, seeprakala	
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)	Tutkimuksen tarkoituksena on tuottaa uutta tietoa siitä, miten kalat ja niiden geneettisesti erilaiset kannat reagoivat kaivosaluiden alapuolisissa vesistöissä usein tavattaviin luonnonvesiä korkeampiin mangaanisulfaatti (MnSO ₄) -pitoisuuksiin; tutkimme erivahvuisten pitoisuuksien vaikutusta kalojen kasvuun, lisääntymiseen ja hapenkulutukseen sekä niiden käyttäytymiseen. Selvitämme myös lämpötilamuutosten vaikutusta kalojen kasvuun.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyötyä hankkeen tuloksista)	Kokeen tulokset hyödyttävät tieteellistä tutkimusta sekä yleisellä että soveltavalla tasolla, sillä lisääntyvä kaivosteollisuus ja sitä kautta vesistöihin päätyvät vierasaineet ovat kasvava uhka niin kaloille kuin kokonaisille vesiekosysteemeille. Lisäksi kasvu, lisääntyminen ja metabolia (hapenkulutus) ovat kalojen tärkeimpiä elinkierto-ominaisuuksia, ja täten niihin vaikuttavien tekijöiden ymmärtäminen on tärkeää kalojen elinkiertoekologiaan liittyvässä tutkimuksessa. Tutkimustuloksia voidaan soveltaa myös esimerkiksi kalastustutkimuksessa ja kalastuksen hallinnoinnissa: vertailtaessa geneettisesti erilaisten populaatioiden kasvunopeuksia, lisääntymiskykyä tai muita vasteita eri vierasainepitoisuuksiin ymmärrämme paremmin myös kalastuksen vaikutuksia yksilöiden ja sitä kautta koko kalapopulaatioiden kasvuun ja kehitykseen. Erityisesti tämä pätee Pohjois-Suomessa, jossa kaivosteollisuus on kasvussa, ja jonka pienet ja rikkonaiset virtavesistöt sisältävät lukumääräisesti pienehköjä ja geneettisesti toisistaan eriytyneitä kalapopulaatioita.	

Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Seeprakala, 2000 kpl
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Kaloille aiheutuu haittaa altistumisesta erivahvuksille mangaanisolfaattipitoisuuksille. Haittaa aiheutuu myös seurannan aikana tehtävistä nukutuksista ja hapenkulutusmittauksista. Kalat lopetetaan kokeiden lopuksi. Vakavuusluokat: lievä, kohtalainen
3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs	
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	Hankkeessa tutkitaan lämpötilan sekä mahdollisesti haitallisen aineen vaikutusta kaloihin ja erityisesti niiden kasvuun, lisääntymiskykyyn, hapenkulutukseen ja -ottokykyyn sekä käyttäytymiseen, joten tutkimuksessa on käytettävä eläviä ja mahdollisimman nopeakasvuisia ja nopeasti lisääntyviä kaloja.
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Toistojen (ts. altaat ja altistusryhmät) määrä sekä kalayksilömäärät toistoissa pidetään mahdollisimman alhaisina, mutta kuitenkin niin että myöhempi tulosten tilastollinen analysointi on paitsi mahdollista, myös luotettavaa ja tehokasta; lukumäärää ei siis ole tarpeettoman paljon mutta ei myöskään liian vähän.
3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?	Tutkimusryhmällä on käytössä nopeakasvuisen ja helppohoitoisen seeprakalan erilaisia, 13 sukupolven ajan, jalostettuja linjoja, mikä luo lähestulkoon ainutlaatuisen tilaisuuden tutkia lajin geneettisesti erilaistuneiden kantojen vasteita ympäristömuutoksiin. Seeprakala on lisäksi ennalta hyvin tunnettu ”mallilaji”, ollen näin tutkimuskäyttöön parempi valinta kuin esimerkiksi joku luonnonvarainen laji. Kaloja mitataan osassa kokeista useita kertoja, mutta toimenpiteeseen kuluvan ajan sekä kalan kokeman stressin minimoiseksi mittaus tehdään nukuttamalla kala ja valokuvaamalla se pienessä vesiastiassa mitta-asteikon päällä. Varsinainen mitta otetaan siis valokuvasta myöhemmin. MnSO ₄ -altistuksen aiheuttamaa haittaa ja erityisesti kuolevuus minimoidaan pilottikokeilla, jossa haarukoidaan tappavaa pitoisuutta herkkien, vielä kuoriutumattomien mätimunien osalta; varsinaisissa kokeissa käytetään täten lievempiä pitoisuuksia. Mikäli altistusten kuitenkin havaitaan aiheuttavan kaloille vakavia oireita, kalat poistetaan altaista ja ne lopetetaan nukutusaineella. Uintirasitustestin osalta rasitusta vähennetään heti, jos näyttää siltä, että kala ei jaksaisi uida.
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 6-2019

Hankkeen nimi	Aksonirappeuman mikrorakenteen magneettikuvantaminen rotan näköhermovaurio mallissa	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	magneettikuvaus, diffuusio, aksonirappeuma, histologia, retina	
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-opetus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Hankkeen tavoitteena on kehittää ja validoida magneettikuvaustekniikoita, joita käytetään aksonirappeuman kuvantamisessa. Aksonirappeuma liittyy moniin keskeisiin aivosairauksiin (esim. traumaattinen päävamma, aivohalvaus) ja sen entistä tarkemmalla kuvantamisella on tärkeä kliininen merkitys. Tämän hetkiset tekniikat eivät pysty hyvin karakterisoimaan aksonirappeumaa esim. alueilla, joilla aivoradat risteävät.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyöttyä hankkeen tuloksista)	Työssä käytettävät ja kehitettävät kuvantamismenetelmät ovat suoraan siirrettävissä ihmisten kuvantamiseen sairaaloiden magneettikuvauslaitteissa. Paremmat valkean aineen vaurion kuvantamistekniikat voivat suoraan vaikuttaa potilaiden tilanteen arviointiin ja hoitosuunnitelmiin. Ottaen huomioon, että yli 75% valkeasta aineesta sisältää risteäviä aivora-toja, uuden teknologian kehittäminen näiden alueiden aksonirappeuman toteamiseksi on välttämätöntä. Validointia varten tarvitaan histologiaa, joten eläinkokeet ovat välttämättömiä.	
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Rotta, 100 eläintä	
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	<p>Rotille aiheutuu haittaa kirurgisesta verkkokalvon vaurioittamisesta. Operaatio aiheuttaa operoitavan silmän sokeuden.</p> <p>Eläimet lopetetaan kokeen päätteeksi.</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?	Työssä kehitetään aivojen mikrorakenteen kuvantamista, jota voidaan testata vain kokonaisissa aivoissa. Menetelmien validointi vaatii histologiaa, joten tutkimusta ei voida suoraan tehdä ihmisessä.	

<p>2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>Samoista eläimistä kerätään sekä kuvantamis- että histologiadataa. Kunhan mallin liittyvästä hajonnasta ja efektien suuruudesta on saatu luotettava kuva, tutkimukset tullaan perustamaan Power-analyyseistä saatuihin eläinten lukumääriin.</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) Rotan aivot ovat valkoisen aineen ratojen osalta rakenteellisesti riittävän lähellä ihmisen aivoja. Olemassa oleva laaja tieteellinen kirjallisuus osoittaa, että rottamallista saadut mikrorakenteellisen magneettikuvaustutkimusten tulokset ovat hyvin siirrettävissä potilaiden kuvantamiseen. Rotalle on olemassa hyvin testattuja malleja, jotka tuottavat halutun kaltaisen aksonirappeuman. Histologiset validaatiomenetelmät ovat jo käytössä rotalle ja meillä on pitkä kokemus ja metodologinen osaaminen rotan kuvantamiseen ja histologiseen karakterisointiin.</p> <p>b) Käytettävät mallit tuottavat eriasteisia valkoisen aineen rappeumia eri mekanismien kautta. Optinen kiasma on erittäin hyvin karakterisoitu ja rakenteellisesti riittävän yksinkertainen alue, jossa hermoradat risteävät. Hyvin kirjallisuudessa karakterisoitu malli.</p> <p>c) Anestesia operaation aikana ja kipulääkitys postoperatiivisen kivun lievitykseen.</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 7-2019		
<p>Hankkeen nimi</p>	<p>Solusignaalintivasteet Salmonella suolistotulehduksessa</p>	
<p>Hankeluvan kesto</p>	<p>3 vuotta</p>	
<p>Avainsanat</p>	<p>suolistotulehdus, Salmonella, immunologia, solusignaalointi</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>kyllä</p>
	<p>Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi</p>	<p>kyllä</p>
	<p>Lajien säilyttäminen</p>	<p>kyllä</p>
	<p>Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus</p>	<p>kyllä</p>
	<p>Oikeuslääketieteelliset tutkimukset</p>	<p>kyllä</p>
	<p>Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito</p>	<p>kyllä</p>

Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Hankkeen yleinen tavoite on lisätä tieteellistä tietoa bakteeriperäisestä suolistotulehduksesta. Hanke lisää tietoa siitä miten suolistotulehduksen synty ja säätely elimistössä tapahtuu ja siitä miten elimistö tuhoaa suolistotulehduksen aiheuttavan bakteerin.
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyöttyä hankkeen tuloksista)	Uusi tieto voi mahdollistaa uusien lääkeaineiden kehittämisen antibiooteille vastustuskykyisiä bakteereita vastaan.
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Hiiri 4000 eläintä
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Hiirille aiheutuu haittaa tutkittavien aineiden ja bakteerin annostelusta mahaan. Infektiosta voi aiheutua elimistön yleisen toimintakyvyn heikentyminen ja ripuli. Tutkimuksen kohteena olevien geenien vaikutus <i>Salmonella</i> suolistotulehduksen vakavuuteen arvioidaan olevan lievä. Hiiret lopetetaan kokeen päätteeksi viimeistään 5 vuorokautta infektion aloitushetkestä. Vakavuusluokka: lievä
3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs	
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	Tutkimme solusignaalintivasteita ja immuunipuolustuksen toimintaa suolistotulehduksessa. Tähän vaaditaan kokonainen nisäkkään elimistö. Soluviljelmissä yksittäisillä soluilla saatavat tulokset eivät ole riittäviä.
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Kokeisiin valitaan pienin mahdollinen eläinmäärä, mikä tarvitaan luotettavien tilastollisten analyysien tekemistä varten. Kokeiden suunnittelu pohjautuu julkaistuun ja jo pitkään käytettyyn Salmonella suolistotulehdusmalliin.
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) Hiiri on immunologisen tutkimuksen pääasiallinen nisäkkäsmalli. Geenimuunneltujen nisäkkäiden tuottaminen on tehokainta hiiressä ja erilaisten fysiologisten tapahtumien karakterisointiin on paras kokemus hiirimalleissa. b) Käyttämämme Salmonella infektiomalli on julkaistu ja ollut käytössä jo pitkään mallintamaan Salmonella suolistotulehdusta. c) Eläinten tilaa seurataan tarkasti epämukavuuden ja mahdollisten suolistotulehduksen komplikaatioiden kannalta. Pääosan käsittelyistä suorittaa kokenut tekninen henkilöstö Turun yliopiston koe-eläinkeskuksessa. Käytettävä eläinmalli on lyhytkestoinen, enintään 5 vrk infektion aloitushetkestä tai se hetki kun yleiset ja mallikohtaiset lopetuskriteerit täyttyvät.
Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	Ei

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 8-2019

Hankkeen nimi	Toimintojen tarkkailutesti hiirellä ja rotalla	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	FOB-testi, Irwin testi, käyttäytymistutkimus, keskushermosto-vaikutus	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Ei
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Kyllä
	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 avulla pyritään selvittämään uusien tutkimuksen alla olevien lääkeaineiden käyttäjäturvallisuutta. Tavoitteena on määrittää lääkeaineiden keskushermostoturvallisuutta. Kokeet ovat pohjana kliiniselle tutkimukselle ja rekisteröintiin EU:n ja USA:n viranomaisvaatimusten mukaisesti. Keskushermostoturvallisuuden selvittäminen on pakollista ennen uuden lääkeaineen annostelua ihmiselle.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyöttyä hankkeen tuloksista)	Viranomaisten edellyttämien tutkimusten tavoite on edistää turvallisten ja tehokkaiden lääkkeiden markkinoille pääsyä ja estää vaarallisten lääkeaineiden pääsy lääkekäyttöön.	
Käytettävät eläinlajit ja eläin-määrät	Rotta, 360; hiiri, 270 eläintä	
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Lääkeaineiden annostelusta aiheutuu neulanpiston verran haittaa. Tutkittavan lääkeaineen aiheuttamia haittoja on vaikea ennakoida, koska pääsääntöisesti tutkittavat aineet ovat uusia ja niitä on annosteltu eläimille erittäin vähän aiemmin. Vakavimmillaan mahdolliset keskushermostovaikutukset voivat olla esimerkiksi lyhytkestoisia kouristuksia tai hengitysvaikeuksia. Käyttäytymistutkimusten jälkeen eläimiltä voidaan ottaa verinäytteitä aineiden pitoisuuden selvittämiseksi. Tutkimuksen jälkeen eläimet lopetetaan. Vakavuusluokat: kohtalainen	
3R-menetelmien soveltaminen - Application of the 3Rs		
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	Lääkeaineiden aiheuttamia keskushermostoperäisiä käyttäytymisvaikutuksia pitää tutkia mahdollisimman kehittyneessä systeemissä, joka on vertailukelpoinen ihmisen elimistön kanssa. Ennen eläimeen annostelua uudesta lääkeaineesta on tutkittu monia ominaisuuksia erilaisin in vitro -menetelmin tai tietokone-mallinnuksin mm. aineen teho, reseptorisitoutuminen, farmaseuttis-kemialliset ominaisuudet, soluläpäisevyys (mm	

	imeytymisen ja aivopitoisuuksien ennustamiseksi), mahdolliset entsyymi-interaktiot, toiminnalliset vaikutukset solumalleissa sekä geno- ja sytotoksisuus. Mikäli aineen molekyylirakenteen perusteella on syytä epäillä, että aineessa on rakenteita, jotka saattaisivat olla kerta-annoksella vaarallisia, testataan ainetta perusteellisemmin solumalleissa ja elinmalleissa ennen ensimmäistä eläimeen annostelua.
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Ennen varsinaisia viranomaistutkimuksia voidaan pienellä eläinmäärällä tehdä esikokeita (pilot –tutkimus), joiden avulla voidaan jopa kokonaan välttää suurempia eläinmääriä vaativat jatkotutkimukset. Pilot –tutkimusten arvioitu eläinmäärä perustuu aiempaan tietoon samankaltaisista hankkeista. Viime aikoina tehostuneet analytiikkamenetelmät mahdollistavat pienten verinäytevolyyymien ottamisen, minkä johdosta samoille eläimille voidaan tehdä toimintojen tarkkailutestin jälkeen kinetiikkatutkimus, pitoisuusprofiilin selvittämiseksi. Tämä vähentää käytettävien eläinten määrän jopa puoleen. Lisäksi saadaan entistä vahvempaa ja vertailukelpoisempaa dataa, kun samoilta eläimiltä, joilla tutkitaan vaikutukset, katsotaan myös kinetiikkatieto.
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) Rotta ja hiiri ovat viranomaisten hyväksymät eläinlajit kyseiseen keskushermostoturvallisuustutkimukseen. b) Toimintojen tarkkailutesti on tarkasti vakioitu, pitkään käytetty ja luotettavaksi todettu viranomaisten hyväksymä tutkimusmenetelmä. c) Tutkimuksen aikana eläimet ovat välittömän tarkkailun alla ja ne voidaan tarvittaessa välittömästi lopettaa, mikäli vakavia haittoja ilmenee.
Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	Ei Takautuva arviointi tehdään hankkeen päättymisen jälkeen. Hankkijan on toimitettava tiedot arviointia varten 3 kuukauden kuluessa päättymisestä. Arviointi tehdään 6 kuukauden kuluessa tietojen toimittamisesta ja tulokset lisätään yleistajuiseen tiivistelmään.

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 9-2019		
Hankkeen nimi	Parempien ja ennustavampien in vivo –syöpämallien kehittäminen ja lääkeaineiden testaus näissä malleissa	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	Syöpä, metastaasi, syövän mekanismi, lääkekehitys	
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>Väestön ikääntyessä yhä useampi sairastuu syöpään. Suomessa elää kaikkiaan yli 260 000 syövän jossain elämänsä vaiheessa sairastanutta ihmistä. Pahanlaatuisten kasvainten leviäminen eli metastasointi elimistöön aiheuttaa suurimman osan syöpäkuolemista. Nykyiset hoidot tehoavat aluksi yleensä hyvin, mutta menettävät ajan kuluessa tehonsa, jolloin puhutaan lääkehoitoresistenssin muodostumisesta. Hankkeessa käytetään ja kehitetään uusia ja entistä ennustavampia syöpämalleja, joilla voidaan tutkia syövän mekanismeja: miten syöpä etenee/metastasoituu, miten siitä tulee lääkehoidolle vastustuskykyinen ja voivatko uudet, syövän toimintamekanismeihin vaikuttavat lääkeainekandidaatit/-yhdistelmät estää syövän etenemisen? Hankkeessa eläimille aiheutetaan syöpä istuttamalla syöpäsoluja elimeen. Eläimiin muodostuu myös etäpesäkkeitä. Verisuonten muodostumista voidaan tutkia implanttimallissa ilman syöpäsoluja. Lisäksi hankkeessa voidaan immunisoida hiiriä kudosten käyttämiseksi in vitro tutkimuksissa.</p>	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyöttyä hankkeen tuloksista)	<p>Hankkeen tavoitteena on ennustavien syöpämallien avulla ymmärtää syövän leviämisen ja lääkehoitoresistenssin muodostumisen mekanismeja ja kehittää lääkehoitoja, jotka tehoavat spesifisesti tiettyyn mekanismiin.</p>	
Käytettävät eläinlajit ja eläin- määrät	<p>Hiiri 3000 eläintä</p>	
Ennakoidut haitat eläimille, arvi- oidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	<p>Hankkeessa on useita syöpämalleja, jotka kuvaavat syövän etenemisen eri vaiheita. Hiirille aiheutuu haittaa kasvainsolujen istuttamisesta joko verenkiertoon tai kirurgisesti. Haittaa aiheutuu lisäksi paikallisen syövän muuttumisesta etäpesäkkeeliseksi. Kirurgisia käsittelyjä tehdään myös tietyn hormonitoiminnan sammuttamiseksi tai primaarikasvaimen poistamiseksi. Haittaa aiheutuu myös tutkittavien aineiden annostelusta, verinäytteiden ottamisesta, kuvantamisista ja metaboliahäkissä pitämisestä. Eläimet lopetetaan kokeen päätyttyä.</p> <p>Vakavuusluokat: lievä, kohtalainen</p>	
3R-menettelmien soveltaminen - Application of the 3Rs		
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi kor- vaavaa menetelmää ei voi käyt- tää?	<p>Hankkeessa tutkitaan uusien ihmisille tarkoitettujen lääkeaineiden ja elimistön vaikutusta syöpäkasvaimien kasvuun ja kasvun säätelyyn. In vitro- tutkimusmalleilla voidaan tutkia yhtä mekani- smeja kerrallaan, mutta eläinkokeesta saatava informaatio mahdollistaa näiden mekani- smeiden vuorovaikutuksen tutkimisen ja ymmärtämisen elimistössä in vivo, esim. etäpesäkkeiden syn- tyä voi tutkia vain in vivo-ympäristössä. Tietokonemallinnusta ja</p>	

	in vitro-tutkimuksia käytetään ennen näiden hankkeiden aloitusta ja niiden aikana täydentämään ja antamaan lisäinformaatiota. Lisäksi osahankkeet ovat merkittävä osa viranomaisvaatimusten mukaista lääkekehitystoimintaa.
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Tutkittavat yhdisteet ovat tarkoin seulottuja ja tutkittuja in vitro- kokeissa (sitoutumiskokeissa ja funktionaalisissa solumalleissa) ja vain lupaavimmat (riittävä primaariaktiivisuus in vitro ja alustava in vivo-farmakokinetiikka soveltuvalla annostelurei-tillä) molekyylit pääsevät jatkotutkimuksiin eläinmalleissa. Jois-sakin tapauksissa teho pyritään varmistamaan yksinkertaisem-massa mallissa (esim. syövän istutus ihon alle) ennen vaativam-piin syöpämalleihin (syöpä kohdekudoksessa) siirtymistä. Arvi-oitu eläinmäärä perustuu aiempaan tietoon samankaltaisista hankkeista. Kokeet tehdään huolellisesti suunnitellen, mallit va-lidoiden, ja niin pienellä eläinmäärällä kuin biostatistiikka huo-mioiden on tulosten luotettavuuden kannalta mahdollista.
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) Hiirillä tehtävistä vastaavista tautimalleista on kirjallisuus-dessa paljon verrattavissa olevaa tietoa ja pitkä omakohtainen käyttökokemus. Immuunipuutteisia hiiriä tarvitaan, koska nii-den elimistö ei hylji ihmisen syöpäsoluja ja -kudoksia. b) Hankkeessa kuvatut eläinmallit mallintavat parhaiten ihmi-sen elimistöä kun testataan uusien lääkeaineiden vaikutusta syövän kasvuun. c) Testattavat lääkeaineet ovat tarkoin seulottuja ja esitestat-tuja in vitro sekä in vivo. Mahdollisissa kirurgisissa toimenpi-teissä eläin nukutetaan toimenpiteen ajaksi ja tarvittavasta ki-vunlievityksestä huolehditaan leikkauksen aikana ja jälkeen. Eläinten hyvinvointia tarkkaillaan päivittäin. Niiden painoa seu-rataan vähintään kerran viikossa ja syöpäkasvainten kasvua mi-tataan säännöllisesti. Eläimet lopetetaan tarvittaessa kesken kokeen lopetuskriteerien mukaisesti.
Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	Ei Takautuva arviointi tehdään hankkeen päättymisen jälkeen. Ha-kijan on toimitettava tiedot arviointia varten 3 kuukauden kulu-essa päättymisestä. Arviointi tehdään 6 kuukauden kuluessa tietojen toimittamisesta ja tulokset lisätään yleistajuiseen tiivis-telmään.

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 10-2019

Hankkeen nimi	Uusien keskushermostoon vaikuttavien lääkeaineiden tehon tutkimi-nen jyrksijöillä	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	lääkekehitys, keskushermosto, sedaatio, ahdistus, unettomuus	
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 hoidolli- set tarpeet)	Hankkeen tavoite on etsiä aivojen estäviin GABAA-reseptoreihin vai- kuttavien yhdisteiden avulla uusia lääkeainekandidaatteja sekä lääke- kehityskohteita neuropsykiatristen ja neurologisten sairauksien, kuten ahdistuksen, unettomuuden, riippuvuussairauksien ja epilepsian hoi- toon.	
Hankkeesta saatava mahdolli- nen hyöty (kuinka tiede edis- tyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tu- loksista)	Hankkeen tuloksia voidaan käyttää hyväksi kehitettäessä uusia lääkkeitä ja hoitomuotoja neuropsykiatriin ja neurologisiin, sairauksiin, jotka heikentävät elämänlaatua ja toimintakykyä. Näiden sairauksien nykyinen lääkehoito on tehotonta ja haittavaikutusten rajoittamaa.	
Käytettävät eläinlajit ja eläin- määrät	Hiiri 480, rotta 576 eläintä	
Ennakoidut haitat eläimille, ar- vioidut vakavuusluokat, eläin- ten kohtalo toimenpiteen pää- tyttyä	Eläimille arvioidaan koituvan lievää haittaa käyttäytymistutkimusten uudesta ympäristöstä, lyhytaikaisesta uimisesta sekä tutkittavien ai- neiden annostelusta laskimonsisäisesti, mahalaukunsisäisesti ja vatsa- ontelon sisäisesti sekä verinäytteiden otosta ja käyttäytymistesteistä. Eläimille aiheutuu tutkimuksessa haittaa epilepsian indusoinnista, ja annosteluista. Eläimet lopetetaan toimenpiteiden päätyttyä. Vakavuusluokat: lievä, kohtalainen	
3R-menettelmien soveltaminen - Application of the 3Rs		
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi kor- vaavaa menetelmää ei voi käyttää?	Tutkimme ainoastaan aiemmissa in vitro - tutkimuksissamme lupaa- viksi osoittautuneita uusia lääkeainekandidaatteja, joiden tehoa voi- daan kliinisiä tutkimuksia edeltävässä prekliinisessä vaiheessa testata ja ennustaa luotettavasti ainoastaan kehittyneen keskushermoston omaavissa koe-eläinmalleissa.	
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisim- man vähän?	Lääkeaineista on selvitetty in vitro -menetelmin mm. lääkeaineen kiin- nittymistä reseptoreihin reseptorisitoutumiskokein. Näin seulottuja ai- neita viedään mahdollisten pilottitutkimusten jälkeen kokeisiin, joiden koeasetelmassa käytetään eläimiä mahdollisimman vähän, mutta kui- tenkin riittävästi, jotta voitaisiin osoittaa teho ja saada tilastollisesti luotettavia tuloksia.	
3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valin- nalle. b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta?	a) jyrsijöiden keskushermoston kehitysaste on riittävä lääkeaineen tehon arviointiin b) hiiri- ja rottamalleilla tehdyillä aiemmillä tutkimuksilla on osoitettu, että niillä voidaan hyvin mallintaa ihmisen neuro-psykiatrisia ja neuro- logisia sairauksia sekä arvioida niihin kehitettävien lääkkeiden vaiku- tuksia ja tehoa	

c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?	c) yksittäisen eläimen toimenpiteiden määrä ja stressiä aiheuttavien käyttäytymistutkimusten kesto minimoidaan tarvittaessa totuttamalla eläimiä koeolosuhteisiin ja pitämään käsittelyajat lyhyinä. Pyrimme tutkimaan käytetyt eläimet (histologia ja molekulaarinen analyysi) tarkkaan ja tutkimus noudattaa ennalta määrättyjä lopetuskriteerejä.
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 11-2019		
Hankkeen nimi	Infektion i en föränderlig värld: parasiters inverkan på värdindivider och -populationer under klimatförändring	
Hankeluvan kesto	3 år	
Avainsanat	Parasit-värd förhållande, spigg, infektionsekologi, klimatförändring	
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	Kyllä,Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Kyllä,Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Parasiter förekommer i alla ekosystem och kan ha stort inflytande på infekterade organismers individuella framgång och därmed hela stammens tillväxt, men hur vilda djurstammar kommer att påverkas av infektion under den pågående miljöförändringen är oklart. Värmestress väntas försämra vilda djurs förmåga att värna sej mot infektion och därigenom öka parasiters inverkan på värddjurens förmåga att föröka sej, hitta föda, undvika rovdjur osv. Detta kan ha stor betydelse för hur värd-djurstammen klarar sej under ökad värmestress och/eller ändrad infektionsrisk till följd av klimatförändringen. Vilda djurstammar består dessutom inte av identiska individer, utan vissa individer kan påverkas mer eller mindre av parasitinfektion. Tidigare forskning tyder också på att temperatur- och infektionseffekter agerar olika vid olika tidpunkter under djurets utveckling, som kan vara särskilt viktigt under förutspådda ökade temperaturvariationer: om vattnet är varmare då en fisk förökar sej än när den var yngel, till exempel, upplever den svårare	

	<p>men av infektion än om den hade vant sej vid varmt vatten från födseln?</p> <p>I detta projekt driver vi ett långvarigt laboratorieexperiment för att undersöka temperaturförändringar och infektion samverkar under hela fiskens och parasitens utveckling för att påverka flera aspekter av värdfiskens framgång i naturen, i fiskar av varierande storlek. Detta ger en helhetsbild som innefattar inte bara temperaturändringar och infektionsföljder, men också variation mellan värdindivider och tidsmässiga ändringar. En sådan helhet behövs för att realistiskt kunna förutspå hur parasiters inverkan på vild djurstammar kommer att ändras allteftersom klimatet ändras.</p>
<p>Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)</p>	<p>Vårt realistiska experiment driver fram den teoretiska uppfattningen om hur interaktioner mellan parasit och värd djur framskrider under naturliga förhållanden genom att öka realismen i hur man modellerar värd-parasit-förhållandet. Våra kvantitativa resultat gör att mer invecklade sådana modeller kan parameteriseras och därför testas. I ett mer tillämpat syfte ger våra resultat som sådana möjlighet att förutspå hur just spiggen som art kommer att reagera på ändrade temperaturförhållanden, tex. ökar eller krymper stammen, som har följder för deras roll i Östersjöekosystemet.</p>
<p>Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät</p>	<p>Storspigg , 600 fisk</p>
<p>Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä</p>	<p>Vi infekterar spiggar på naturligt sätt med en naturlig parasit, en binnikemask, som tas in när spiggen äter en infekterad kopepod, deras naturliga föda. Fiskarna kan då uppleva försämrad kroppskondition då parasiten tar upp en del av näringen som fisken får i sej från maten.</p> <p>Vi utsätter också spiggar för ett simulerat rovdjursanfall för att underöka hur infektion och temperatur påverkar deras flyktbeteende. Det här kan orsaka övergående stress, med ändrade hormonnivåer och ökad ämnesomsättning i några minuter.</p> <p>Alla fiskar avlivas humant vid experimentets slut för att undersöka inälvsparasiten och hur experimentet har påverkat fiskarnas inre organ.</p> <p>Vakavuusluokat: mild</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>Detta projekt berör naturliga processer i komplex samverkan, som endast kan förstås i ett levande system. Detta experiment går djupare in på mekanismerna bakom mönster som tidigare har observerats i laboratoriet och naturen i samma värd-parasit system. Efter detta experiment går projektet vidare med matematisk modellering, dvs. utan att använda djur.</p>
<p>2. Vähentäminen - Reduction</p>	<p>Experimentet är utformat så att temperaturbehandlingarna endast speglar realistiska scenarion för vad vilda spiggar</p>

Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	kommer att uppleva under de kommande åren. Vi använder endast det antal djur som försäkrar pålitliga resultat.
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) Spigg-mask systemet har vi valt då det är ett väletablerat system för labb- och fältundersökningar av förhållanden mellan värd och parasit. (b) Detta projekt bygger alltså på en stark teoretisk och empirisk grund, som hjälper oss att realistiskt tolka våra resultat. (c) Djuren utsätts endast för förhållanden och stress/skada som de skulle utsättas för i naturen. Infektering sker på samma sätt som i naturen (spiggen äter en smittad kopepod, deras vanliga föda). Rovdjursanfall simuleras genom att använda modeller så att ingen kroppslig skada tillkommer, och vi använder endast naturliga rovdjur (tärna, gädda). Under hela experimentet hålls spiggarna i välventilerade och -filtrerade akvarier och matas enligt naturliga begränsningar (mat ad lib varannan dag).
Hankeesta 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 12-2019		
Hankkeen nimi	Transgeenisten hiirilinjojen karakterisointi ja lääkeaihioiden tehon testaaminen tarkkaavaisuus-, oppimis- ja muistitoiminnossa kosketusnäyttöön perustuvissa testeissä	
Hankeluvan kesto	Kolme vuotta	
Avainsanat	kognitio, hiiri, prekliininen lääkeainetutkimus	
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)	Useissa sairauksissa kuten esim. Alzheimerin ja Parkinsonin tau- dissa ja skitsofreniassa käytössä olevat hoidot tehoavat huo- nosti tarkkaavaisuus-, muisti- ja oppimishäiriöihin. Prekliinisten eläinkokeiden tarkoituksena on edesauttaa mahdollisen	

	ihmiskäyttöön soveltuvan lääkeaineen löytymistä ja sitä kautta helpottaa yksilön hyvinvointia ja tuoda yhteiskunnallista hyötyä.
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	Eläinkokeet ovat välttämättömiä uusien lääkeaineiden kehitystyössä. Mahdolliset positiiviset tulokset edesauttavat tutkittavan lääkeaineen etenemistä lääkekehitystyössä kliinisiin kokeisiin ja myöhemmin lääkkeeksi. Tutkimukset tuottavat myös uutta tietoa kosketusnäyttöön perustuvien tutkimusmenetelmien soveltuvuudesta kognition testaamisessa hiirillä.
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Hiiri, 2 400 eläintä
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Osalle tutkimuksessa käytettävistä geenimuunnoksista aiheutuu kohtalaisia tai vakavia motorisia haittoja. Eläimet suorittavat kosketusnäyttöön perustuvassa laitteistossa (TouchScreen apparatus) oppimis- ja muistitestejä. Testeistä ei aiheudu kipua tai merkittävää muuta haittaa eläimille. Käytettävät lääkeaihiot annetaan eläimille yleensä injektioina, mistä aiheutuu lievää lyhytaikaista kipua tai haittaa. Eläinten motivaatiota tehtävien suorittamiseen lisätään rajoitetulla ruokinnalla ja ruokapalkinnolla. Käyttäytymistestien lisäksi eläimille voidaan suorittaa kuvantamismittauksia ja niiltä voidaan ottaa verinäytteitä. Eläimet lopetetaan tutkimusten loputtua. 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?	Uusien lääkeaihioiden tehoa tai vastetta sekä turvallisuutta voidaan tutkia luotettavasti vain koe-eläinmalleissa ennen kliinisiä kokeita. In vitro ja in silico mallit tukevat ja voivat auttaa koe-eläin tutkimusten suunnittelussa ja ennustamisessa, mutta korkeampien aivotointojen häiriöitä ei pystytä mallintamaan korvaavilla menetelmillä.
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Koeasetelmissa ryhmän sisäinen variaatio minimoidaan mallivalidaatiotyöllä, joka määrittelee tilastollisesti tarvittavat ryhmäkoot (voima-analyysi) ja joka määrittää koe-eläinten käytön määrän kussakin koeasetelmassa. Uusinta teknologiaa edustava kosketusnäyttölaitteisto mahdollistaa usean kognitiota mittaavan testin opettamisen eläimelle (eläintä voidaan käyttää useassa testissä), mikä vähentää merkittävästi hankkeessa tarvittavien eläinten määrää.
3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?	Suuri osa keskushermostollisten kehityssairauksien eläinmalleista on kehitetty jyrsijöissä. Jyrsijöissä havaitut taudin mekanismit, vasteet nykyisille lääkkeille (jos on) ja eläinten käytön määrä suhteessa saatavaan informaatioon lääkeaihiosta ja turvallisuudesta ovat hyvät. Alemmilla selkärangkaisilla tai in vitro -menetelmin ei voida saada samanlaista tietoa uusien lääkeaihiosta, koska kyseiset menetelmät eivät ole riittävästi tutkittuja, eivätkä yleisesti hyväksytyjä ja käytettyjä.

Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	KYLLÄ Takautuva arviointi tehdään hankkeen päättymisen jälkeen. Hakijan on toimitettava tiedot arviointia varten 3 kuukauden kuluessa päättämisestä. Arviointi tehdään 6 kuukauden kuluessa tietojen toimittamisesta ja tulokset lisätään yleistajuiseen tiivistelmään.
--	--

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 13-2019		
Hankkeen nimi	PDT (Patient derived tissue)- ja solulinjoihin perustuvien in vivo -mallien käyttö syöpäterapioiden kehittämisessä ja syövän tutkimuksessa	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	Tuumori, xenokrafti, syöpä, syövän lääkehoidot ja kasvun säätely	
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 tarkoituksena on käyttää koe-eläimiin istutettuja kasvaimia mallina mitattaessa uusien syöpälääkkeiden ja/tai uusien hoitomuotojen tai jo hoitokäytössä ihmisillä olevien lääkkeiden uusien hoitokäytäntöjen tehoa ja vaikutusta syöpään (munasarjasyöpä, mahdollisesti muitakin syöpiä tutkimuksen edetessä). Tavoitteena kehittää menetelmiä ja malleja sellaisiksi, että jatkossa koeasetelmissä käytetään mahdollisimman vähän eläimiä.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyötyä hankkeen tuloksista)	Hanke on tarpeellinen uusien tai jo käytössä olevien lääkkeiden ja hoitomuotojen kehityksessä ennen siirtymistä ihmiskokeisiin. Kokeissa käytettävien aineiden teho ja sytotoksisuus on testattu in vivo kokeita edeltävissä soluviljelmäkokeissa.	
Käytettävät eläinlajit ja eläin- määrät	Hiiri 1500, rotta 200	
Ennakoidut haitat eläimille, arvi- oidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Eläimille koituu hankkeessa haittaa syöpäsolujen istutuksesta joko verenkiertoon tai kohde-elimeen kirurgisesti ja kasvaimen kasvusta. Haittaa aiheutuu lisäksi verinäytteiden otosta ja kuvantamisista seuranta-aikana. Eläimet lopetetaan tutkimuksen päätteeksi. Vakavuusluokat: kohtalainen	

3R-menetelmien soveltaminen	Application of the 3Rs
1. Korvaaminen Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	1. Replacement Kokeissa käytetään immuunipuutteisia hiiriä, erityistapauksissa saatetaan käyttää myös rottia. Immuunipuutteiset hiiret eivät hylji ihmisperäistä kudosta vaan kasvainkudos kykenee kasvamaan hiirissä. Näin ollen erilaisin tuumorin kokoa mittaavien menetelmin voidaan seurata testattavien aineiden hoitovastetta. Kyseisille malleille ei ole vaihtoehtoa tällä hetkellä.
2. Vähentäminen Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	2. Reduction Kokeissa käytettävien aineiden teho ja sytotoksisuus on testattu in vivo kokeita edeltävissä soluviljelmäkokeissa.
3. Parantaminen a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?	3. Refinement a) Ihmisen syöpäsolujen ja syöpäkudoksen istuttamiseen tarvitaan immunopuutteisia koe-eläimiä, joita ovat tietyt hiiri- ja rottakannat. b) Syöpälääkkeiksi tarkoitettujen valmisteiden testaamiseen tarvitaan ihmisen elimistöä hyvin vastaava koe-organismi. c) Istutettujen syöpäsolujen/syöpäkudoksen ja mahdollisten etäpesäkkeiden vuoksi eläinten tarkkailuun kiinnitetään erityistä huomiota. Hoitoaineiden esitestausten perusteella niiden oletetaan hidastavan/estävän kasvainten kasvua. Eläinten hyvinvointia tarkkaillaan päivittäin, eläimiä punnitaan säännöllisesti ja syöpäkasvainten kasvua seurataan järjestelmällisesti.
Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	Ei

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 14-2019		
Hankkeen nimi	Endoteelisolujen ja kantasolujen rooli sydän- ja verisuonisairauksissa, aineenvaihduntasairauksissa sekä lihassairauksissa	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	Sydän, verisuoni, lihas, aineenvaihdunta, syöpä	
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-opeus	Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tieteellinen tieto, jota haetaan	Tutkimuksessa selvitetään verisuonten merkitystä sydän- ja aineenvaihduntasairauksen kehittymisessä. Lisäksi selvitämme Prox1 transkriptiofaktorin merkitystä lihaksen kehityksessä,	

<p>taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)</p>	<p>regeneraatiossa ja aineenvaihdunnassa. Selvitämme Prox1:n roolia myös rhabdomyosarkoomassa, joka on lihaksissa esiintyvä lasten ja nuorten syöpä, johon ei tällä hetkellä ole olemassa tehokasta hoitoa.</p>
<p>Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyöttyä hankkeen tuloksista)</p>	<p>Syöpä ja sydänsairaudet ovat kaksi tärkeintä ennenaikaiseen kuolemaan johtavaa tekijää länsimaissa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tuottaa uutta perustietoa näistä sairauksista ja luoda pohjaa kliiniselle ja soveltavalle tutkimukselle. Pitkällä tähtäimellä tavoitteena on löytää uusia lääkehoitokohteita ja luoda uusia hoitomuotoja sydän-, lihas- ja aineenvaihduntasairauksiin.</p>
<p>Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät</p>	<p>Hiiri 1200, rotta 200 eläintä</p>
<p>Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä</p>	<p>Eläimille hankkeessa tehtävistä injektioista ja kirurgisista toimenpiteistä aiheutuu kohtalaista haittaa. Kokeista aiheutuvia haittoja ovat kasvainten kasvu, alentunut tai kohonnut verensockeri sekä sydämen vajaatoiminta. Eläimet lopetetaan kunkin osakokeen 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 korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?</p>	<p>Patologisissa tutkimusmalleissa on tärkeää saavuttaa mahdollisimman hyvin ihmisen tautia vastaavat olosuhteet eläintä käyttämällä. Solumalleilla ei pystytä samalla tavalla jäljentämään esimerkiksi syövän etenemistä tai sydämen toimintaa, vaan koe-eläinten käyttö on ainoa tapa. Mekanistisia tutkimuksia varten olemme pystyttäneet iPS solumalleja potilaiden soluista, joilla pyrimme korvaamaan eläimiltä otetut solut solukokeisiin.</p>
<p>2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>Koe-asetelmat suunnitellaan huolellisesti, yhteen osakokeeseen käytetään 3-10 hiirtä ja koe toistetaan maksimissaan kolme kertaa. Hankkeen puitteissa tehdään jatkuvaa suunnittelua, jotta eläinmäärää pystytään muokkaamaan hankkeen edetessä pienemmäksi. Aiempien kokeiden sekä tilastollisten voimalaskelmien perusteella pystytään arvioimaan pienin mahdollinen eläinmäärä luotettavien tulosten saamiseksi mahdollisimman pientä eläinmäärää käyttäen.</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) Hiirellä on nopea lisääntymissykli ja sen genomisekvenssi tunnetaan hyvin. Hiiren biologiassa on yhtymäkohtia ihmisen biologiaan, mikä mahdollistaa ihmistä hyödyttävien hoidollisten sovellusten kehittämisen. Rotta on joissakin sydäntutkimuksissa hiirtä parempi isomman ja ihmisen sydäntä paremmin mallintavan sydämen ja verisuonituksen vuoksi.</p> <p>b) Geenimuunnelluilla kannoilla voidaan selvittää tiettyjen geenien tai signaalireittien merkitystä taudin kehityksessä. Tällä hetkellä meillä on käytössä pääasiassa muuntogeenisiä hiiriä ja muutama rottakanta.</p>

	c) Kirurgiset toimenpiteet tehdään nukutuksessa ja kivunpoistosta huolehditaan asianmukaisesti. Kasvinkokeissa kasvaimen koon ei anneta kasvaa määrättyä kokoa suuremmaksi ja kasvaimia seurataan mittaamalla ja kuvantamalla säännöllisesti.
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 15-2019		
Hankkeen nimi	Lypsylehmän ruuansulatuksen ja sonnan metaanipäästöt	
Hankeluvan kesto	1.1.2019-31.12.2021	
Avainsanat	Lehmä, metaani, pötsi, ruuansulatus	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Kyllä,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)	Tässä hankkeessa tutkitaan lypsylehmän metaanipäästöjen ja- kautumista ruuansulatuksen ja sonnan päästöjen kesken.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	Tuloksien avulla parannetaan lypsylehmien metaanipäästöjä ennustavien mallien tarkkuutta.	
Käytettävät eläinlajit ja eläin- määrät	Lypsylehmä, 6 eläintä	
Ennakoidut haitat eläimille, arvi- oidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Eläinkokeen kesto on yhteensä 84 vrk. Kokeen aikana eläimet syövät neljää eri seosrehua, joissa väkirehun osuus on joko 30 tai 60 % ja rypsiöljyn osuus 0 tai 5 %. Jokaiseen lehmään kohdistuu seuraavat normaalista hoidosta poikkeavat toimenpi- teet: I) Pötsistä otetaan ruokatorven kautta 4 kertaa 150 ml pötsi- nestettä kokeen aikana, 1 näyte/vrk, kokeen aikana yhteensä 600 ml/eläin.	

	<p>II) Eläimen tuottamien kaasujen määrä mitataan metabolia-kammiossa 4 kertaa kokeen aikana. Eläintä pidetään kammiossa 5 vrk kerralla eli jokainen eläin on kokeen aikana kammiossa yhteensä 20 vrk.</p> <p>III) Eläimen erittämä virtsa ja ulosteet kerätään takapuoleen liimattavien valjaiden avulla 5 vrk ajan 4 kertaa kokeen aikana. Yht. 20 vrk kokeen aikana. Näistä toimenpiteistä ei ennakoida aiheutuvan lehmille pysyvää haittaa. Kokeen päätyttyä eläimet jatkavat elämäänsä normaalisti tuotantoeläiminä Luken Jokioisten tutkimuspihatossa.</p> <p>Vakavuusluokka: 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 Metaanin tuotanto lehmän ruuansulatuskanavassa on monimutkainen prosessi, johon vaikuttaa ainakin dieetin koostumus, koko ruuansulatuselimistö ja suoliston mikrobiomi. Luotettavaa in vitro -menetelmää lehmän ruuansulatuksen ja suolistomikrobiomin toisintamiseksi ei ole. Näiden syiden vuoksi luotettavia tuloksia lypsylehmien metaanipäästöistä saadaan vain eläviä eläimiä käyttäen.</p>
<p>2. Vähentäminen Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>2. Reduction Koe toteutetaan 4x4 latinalaisen neliön muotoisena change over –kokeena. Koemallin avulla eläinten määrä voidaan pitää mahdollisimman pienenä tulosten tarkkuudesta tinkimättä. Eläimiin kohdistetaan vain sellaisia toimenpiteitä, jotka ovat hankkeen tavoitteiden kannalta tarkoituksenmukaisia ja hyvin perusteltuja. Eläinten hyvän hoidon ja korkeatasoisten tutkimusmenetelmien ansiosta eläinmäärä voidaan pitää pienenä tuloksien tarkkuudesta ja yleistettävyydestä tinkimättä. Koska hanke (CEDERS – Capturing Effects of Diet on Emissions from Ruminant Systems) on kansainvälisesti hyvin verkottunut, tulokset ovat nopeasti koko tiedeyhteisön käytettävissä. Tämä puolestaan minimoi päällekkäisen tekemisen ja turhan eläinko-keiden toiston eri tutkimuslaitoksissa.</p>
<p>3. Parantaminen Perusteet eläinlajin valinnalle. Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?</p>	<p>3. Refinement a) Nautakarja aiheuttaa 40 % eläintuotannon kaikista metaanipäästöistä. Sen vuoksi kotieläinten metaanipäästöjen vähentämiseen tarkoitettuja rehun lisäaineita on syytä tutkia juuri nautakarjan avulla. Koe-eläiminä käytetään lypsylehmiä, koska ne ovat märehittäjien joukossa merkittävin metaania tuottava eläinlaji. b) Näiden tekijöiden selvittämiseksi valittu eläinmalli on ainoa toimiva vaihtoehto. Nautakarjalla havaittavia vaikutuksia ei voida toisintaa muilla eläinlajeilla, koska niillä metaanin tuotantoprosessi on erilainen. c) Eläimille aiheutuva haitta minimoidaan siten, että eläimiin kohdistetaan vain sellaisia</p>

	toimenpiteitä, jotka ovat hankkeen tavoitteiden kannalta taroituksenmukaisia.
Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	Ei

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 16-2019		
Hankkeen nimi	Rusakon ja metsäjäniksen käyttäytymisekologinen tutkimus	
Hankeluvan kesto	neljä vuotta	
Avainsanat	rusakko; metsäjänis; telemetria; käyttäytyminen	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Kyllä
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä,Ei
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Kyllä,Ei
	Ympäristönsuojelu ihmisten tai eläinten terveyden tai hyvinvoinnin vuoksi	Kyllä,Ei
	Lajien säilyttäminen	Kyllä
	Korkeamman asteen koulutus tai ammattitaito-ope- tus	Kyllä,Ei
	Oikeuslääketieteelliset tutkimukset	Kyllä,Ei
	Geneettisesti muunnetun kolonian ylläpito	Kyllä,Ei
Hankkeen tavoitteet (esim. tie- teellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Tutkimuksessa selvitetään rusakoiden ja metsäjänisten käyttäytymisekologiaa. Tavoitteena on erityisesti selvittää lajien si- säistä ja välistä vuorovaikutusta sekä siinä tapahtuvaa ajallista ja alueellista vaihtelua. Tutkimuksessa selvitetään myös tautien ja loisten leviämisen, resurssikilpailun, rusakko-metsäjänisris- teymien sekä ilmastonmuutoksen vaikutuksia metsäjäniskanto- jen pienenemiseen.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyötyä hankkeen tuloksista)	Ilmastonmuutos mahdollistaa rusakon ja metsäjäniksen välisen kilpailutilanteen, mikä oletettavasti vaikuttaa metsäjäniskanto- jen pienenemiseen Etelä-Suomessa. Hanke tuo lisätietoja sekä rusakon että metsäjäniksen käyttäytymisekologiasta ja valottaa hybridisaation, tautien ja loisten merkitystä läheisten lajiparien vuorovaikutuksessa. Tuloksia voidaan soveltaa erityisesti vä- hentyneiden jäniskantojen hoidon kohdentamisessa, metsäs- tyskestävyyden määrittelyssä ja uhanalaisuusarvioinneissa.	
Käytettävät eläinlajit ja eläin- määrät	Rusakko 75, metsäjänis 25 eläintä	
Ennakoidut haitat eläimille, arvi- oidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Jäniksille aiheutuu haittaa pyydystyksestä, paikanninlaitteen kiinnittämisestä sekä DNA-näytteen ottamisesta korvasta. Eläi- met vapautetaan seurantalaitteen kiinnityksen jälkeen lähelle kiinniottopaikkaa. Tutkimusjakso kestää muutamasta viikosta noin vuoteen. Tutkimusjakson päättyessä eläin paikannetaan ja pyritään lopettamaan ampumalla. Vakavuusluokka: lievä	

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 Suomalaisten jäniseläinten käyttäytymistä ei voida tutkia muilla lajeilla, eikä tässä mittakaavassa muilla vaihtoehtoisilla tutkimustekniikoilla.</p>
<p>2. Vähentäminen Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>2. Reduction LoRaWAN-paikannin mahdollistaa tarkkapiirteisen ja laajan sijaintiaineiston keruun, sillä paikannuksia eläinten liikkumisesta on mahdollista saada useita kymmeniä päivässä. Laajan eläin-kohtaisen aineiston avulla tutkimuseläinten määrä voidaan pitää suhteellisen alhaisena.</p>
<p>3. Parantaminen Perusteet eläinlajin valinnalle. Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?</p>	<p>3. Refinement Villien rusakoiden ja metsäjänisten käyttäytymistä ja lajien välistä vuorovaikutusta ei voida tutkia muilla lajeilla. Kaikki toimenpiteet tehdään varovaisuusperiaatteen mukaan, jottei eläimille aiheuteta tutkimuksen aikana turhia riskejä. Seurantalaitteen kiinnittämisestä ei aiheudu merkittävää haittaa ja käytetyt laitteet aikaisempia kevyempiä ja litteämpiä. Tutkimusjakson lopussa eläin paikannetaan LoRaWAN paikantimen avulla ja pyritään lopettamaan ampumalla, koska pannassa ei ole pudotusmekanismia. Samalla myös tutkimuslaite saadaan kerättyä talteen.</p>
<p>Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi</p>	<p>Ei</p>

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 17-2019		
Hankkeen nimi	Etenevän myoklonusepilepsian tautimekanismien selvittäminen	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	lihasnykäys, epilepsia, neuroinflammaatio, hermorappeuma, hiirimalli	
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. tieteellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Etenevä myoklonusepilepsia (EPM1) on harvinainen, perinnöllinen hermoston rappeumasairaus, jonka pääoireet ovat tahdotomat lihasnykäykset, epilepsia sekä etenevä haparointi. EPM1 johtuu kystatiini B -proteiinia (CSTB) koodittavan geenin virheistä. Potilaiden hoito on oireenmukaista eikä nykyisillä	

	<p>lääkkeillä pystytään kontrolloimaan lihasnykäyksiä, jotka vaikeuttavat merkittävästi potilaiden päivittäistä selviytymistä. Tutkimuksemme tavoitteena on ymmärtää etenevän myoklonusepilepsian syitä ja kehittää siihen hoitoja. Kystatiini B:n puutos johtaa aivojen omien immuunisolujen, mikrogliaisolujen, varhaiseen aktivaatioon ja toimintahäiriöön sekä aivokudoksen tulehdustilaan. Lisäksi sen puutos vaikuttaa hermosolujen erilaistumisen säätelyyn jo sikiönkehityksen aikana.</p> <p>Tässä tutkimuksessa selvitetään mikrogliaisolujen ja keskushermostotulehduksen roolia EPM1-taudin synnyssä sekä kystatiini B -proteiinin merkitystä hermoverkkojen kehityksessä.</p>
<p>Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)</p>	<p>Hankkeesta saatavan tiedon avulla selvitetään etenevän myoklonusepilepsian tautimekanismeja, tuotetaan uutta tietoa mikroglia-aktivaation ja epigeneettisen säätelyn merkityksestä EPM1-taudin patologiassa, tunnistetaan uusia biomarkkereita ja kehitetään uusia läikehoitoja erityisesti vaikeiden myoklonioiden hillitsemiseksi.</p>
<p>Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät</p>	<p>Hiiri 1600 eläintä</p>
<p>Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä</p>	<p>Kystatiini B -poistogeenisillä hiirillä ilmenee noin 1 kk iässä unenaikaisia toistuvia lihasnykäyksiä, mitkä häiritsevät unta ja aiheuttavat kohtalaista haittaa. Haittaa aiheutuu aineiden annostelusta vatsaonteloon, ihon alle tai häntälaskimoon. Käytettävien lääkeaineiden ei tiedetä tai oleteta vaikuttavan eläinten hyvinvointia huonontavasti. Osassa tutkimuksia hiiret ovat yli yön paastolla ennen kudosis- ja verinäytteiden ottamista. Kokeiden jälkeen eläimet lopetetaan.</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>Keskushermostoa rappeuttavan sairauden mekanismeja ei voida selvittää yksinomaan soluviljelymalleissa, joissa keskushermoston monimutkaista toimintaympäristöä ei voida mallintaa.</p> <p>Poistogeenisiä hiirimalleja tarvitaan tautia mallintavien hermosolujen ja mikroglia-primääriviljelmien, sekä kudospaapraattien tuottamiseen. Eläinmalleja tarvitaan myös prekliinisiin lääkeainekokeisiin.</p>
<p>2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>Kokeisiin käytetään pienin mahdollinen määrä eläimiä, joka antaa luotettavan tuloksen. Tarvittava eläinmäärä arvioidaan aikaisemman kokemuksemme perusteella samankaltaisista koeasetelmista. Lääkeainekokeissa ryhmäkoko arvioidaan yhteistyössä biostatistikon kanssa. Käytämme eläinmallien lisäksi potilasperäisiä solumalleja (iPS-solut) hermo- ja mikrogliaisolujen tutkimukseen ja tuottoon. Lääkeaineiden toimivuus testataan soluviljelymalleissa ennen eläinkokeita.</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>Hiiri on osoittautunut hyödylliseksi eläinlajiksi useiden ihmisen sairauksien mallintamisessa sekä tautimekanismien tutkimuksessa. Käyttämämme aiemmin kuvattu poistogeeninen hiirimalli toistaa ihmispotilaiden keskeimmän kliinisen oireen, myokloniset epileptiset kohtaukset, joiden syntymekanismien selvittäminen on sairauden hoitomenetelmien kehittämisen kannalta olennaisinta. Se on myös toistaiseksi ainoa olemassa oleva eläinmalli, millä voidaan tutkia EPM1-tautiin liittyvää tulehdusreaktiota. Eläimiä ylläpidetään olosuhteissa, joissa niiden tarpeet huomioidaan mahdollisimman hyvin. Koulutettu henkilökunta huolehtii niistä ja seuraa niiden hyvinvointia. Jos eläin ei voi hyvin se lopetetaan. Jos kokeesta aiheutuu eläimelle kipua tai kärsimystä, huolehditaan asianmukaisesta kivunlievityksestä tai päätetään koe. Hanke keskittyy pääsääntöisesti taudin varhaisvaiheisiin, jolloin oireista koitua haitta on lievä.</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 18-2019		
<p>Hankkeen nimi</p>	<p>Uusien lääkeaihioiden toksikologisten ominaisuuksien selvittäminen eri eläinlajeilla</p>	
<p>Hankeluvan kesto</p>	<p>3 vuotta</p>	
<p>Avainsanat</p>	<p>Toksikologia, lääkeainetutkimus, toksikokinetiikka</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>Kyllä</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>Hankkeen avulla pyritään kehittämään ja valitsemaan tehokkaita ja turvallisia lääkeaineita eri terapia-alueille. Viranomaisohjeistojen mukaan ihmiselle kehitettävien lääkkeiden turvallisuus on osoitettava vähintään kahdella nisäkäslajilla: yhdellä jyrsijälajilla ja yhdellä soveltuvalla ei-jyrsijälajilla. Eläinlääkkeiden turvallisuus tulee osoittaa kohde-eläinlajilla ja käyttäjätur- vallisuus (ihmisturvallisuus) kahdella soveltuvalla lajilla.</p>	

	Hankkeessa kuvatuilla toimenpiteillä pyritään löytämään soveltuvat eläinlajit sekä annokset viranomaisohjeistoissa kuvatuille ja edellytettävälle toksisuustutkimuksille.
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	Useiden sairauksien kohdalla on tarve kehittää uusia, teholtaan ja turvallisuudeltaan parempia lääkkeitä. Kyseessä oleva hanke edesauttaa uusien lääkehoitojen kehittämistä näihin sairauksiin.
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Rotta 1200, hiiri 1200, koira 100, minisika 60 eläintä
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Eläimille aiheutuu haittaa annosteluista ja veri- ja muiden kudosten otosta sekä virtsanäytteiden keräyksestä metaboliakammiossa. Tutkittavan lääkeaineen aiheuttamia haittoja ei voida täysin ennakoida, koska pääsääntöisesti tutkittavat aineet ovat uusia ja niitä on annosteltu eläimille melko vähän ja annokset ovat olleet edeltävissä tutkimuksissa yleensä pienempiä kuin alustavissa toksisuuskokeissa. Tavallisimpia lääkeaineiden aiheuttamia haittoja ovat esim. pahoinvointi, vapina ja muut liikekoordinaation häiriöt tai ruuan kulutuksen ja painonkehityksen muutokset. Eläimet lopetetaan viimeisen toimenpiteen päättyessä. 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?	Lääkkeen myyntiluvan saamista ohjaavat viranomaisohjeistot edellyttävät eläinten käyttämistä lääkkeen turvallisuuden osoittamisessa. Hankkeen tutkimuksilla selvitetään tutkimuslääkkeen aiheuttamia toksikologisia vaikutuksia sekä kartoitetaan lääkeaineen toksikokineettista profiilia. Nämä tiedot ovat välttämättömiä, jotta lääkemolekyylin kehitystä voidaan jatkaa viranomaisvaatimusten mukaisilla regulatorisilla toksisuustutkimuksilla. In vitro tutkimuksia tehdään erittäin paljon ennen eläintutkimuksia. Tutkimuksissa todennäköisesti eläimissä runsaasti haittoja aiheuttavat molekyylit saadaan karsittua, ja mahdollisia haittoja tunnistettua, jo ennen eläintutkimuksia. In vitro tutkimuksia käytetään myös yksittäisten haittavaikutusten vaikutusmekanismien selvittämisessä, mutta niillä ei voida kokonaan korvata viranomaisvaatimusten ohjeistamia eläintutkimuksia.
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Hankkeessa kuvatut viranomaistutkimusten esitutkimukset vähentävät tarvittavien, isoilla eläinmäärillä tehtävien viranomaistutkimusten määrää ja parantavat tehtävien viranomaistutkimusten laatua ja luotettavuutta vähentäen näin tarvittavien eläinten kokonaismäärää. Ensimmäisissä uudella molekyylillä tehtävissä toksisuuskokeissa eläimiä otetaan annosryhmiin vain muutama (jyrsijöitä annosryhmässä on minimissään kaksi, koiria ja minisikoja yksi kumpaakin sukupuolta), mutta jos tutkittavasta lääkeaineperheestä on vain vähän aikaisempaa tietoa,

	<p>voidaan ryhmien kokoa joutua kasvattaman (jyrsijöitä maksimissaan 6 kumpaakin sukupuolta sekä lisäksi erilliset eläimet toksikokineettisiä näytteitä varten, koiria ja minisikoja kolme kumpaakin sukupuolta). Usein annosryhmien määrien tarve ensimmäisessä alustavassa toksisuustutkimuksessa selviää vasta tutkimuksen kuluessa. Annostelu on mahdollista aloittaa vain yhdellä annoksella ja tulosten perusteella päätetään lisäannostajien tarve. Koirilla ja minisioilla annostelu voidaan suorittaa myös siten, että annetaan lyhyt annostelujakso ja mikäli eläin sietää annosta hyvin, annosta nostetaan joko välittömästi tai lyhyen puhdistumisen jälkeen. Näin tutkimukseen tarvittavaa eläinmäärää on mahdollista pienentää.</p>
<p>3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?</p>	<p>a) Viranomaisohjeistojen mukaan ihmiselle kehitettävien lääkkeiden turvallisuus on osoitettava vähintään kahdella nisäkäslajilla: yhdellä jyrsijälajilla ja yhdellä soveltuvalla ei-jyrsijälajilla. Rotta, hiiri ja koira ovat paljon käytettyjä lajeja toksisuustutkimuksessa ja niistä on kerätty paljon luotettavaa historiallista tutkimustietoa. Minisika on vähemmän käytetty laji, mutta siitäkin alkaa olla kertynyt jo riittävästi historiallista taustatietoa. Käytettävät lajit valitaan aina kuitenkin tapauskohtaisesti huolellisten esiselvitysten pohjalta. Koirille kehitettävät lääkkeet tulee tutkia koirissa.</p> <p>b) Rotta, hiiri ja koira ovat yleisesti käytettyjä eläimiä toksisuuskokeissa ja niistä on paljon taustatietoa (esim. veren kuvan normaalit vaihtelurajat ja histopatologisia löydöksiä lääkeaineiden vaikutuksesta tai ilman lääkintää ja muutosten palautuvuudesta tai haitoista). Minisikaa käytetään silloin, kun se on esiselvitysten perusteella koira paremmin soveltuva laji.</p> <p>c) Eläimillä on akklimatisaatioaika vallitseviin olosuhteisiin ennen tutkimusten aloittamista. Koirat ja siat totutetaan uusiin toimenpiteisiin (esim. EKG, verinäytteenotto). Eläimiä tarkkailaan päivittäin huolellisesti ja mm. painoa ja ruuankulutusta seurataan. Mikäli tutkimuksissa ilmenee yllättäviä kohtalaisia oireita tai mitään vakavia oireita, annostelu lopetetaan ennenaikaisesti tai väliaikaisesti, annosta pienennetään tai eläin lopetetaan viipymättä.</p>
<p>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 19-2019		
Hankkeen nimi	RAB24:n ilmentyminen hiiren kudoksissa	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	RAB24, autofagia, ilmentyminen	
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)	Hankkeessa selvitetään RAB34:n ilmentyminen nisäkkään kudoksissa ja solutyypeissä eri ikäisillä hiirillä. Erityishuomiota kiinnitetään ilmentymiseen keskushermoston eri alueilla ja solutyypeissä.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyöttyä hankkeen tuloksista)	RAB24:n on osoitettu toimivan autofagiassa. Autofagia on katabolinen reitti, joka ylläpitää solujen ja kudosten tasapainoa. RAB24:n mutaatio aiheuttaa koirille perinnöllisen sairauden, joka johtuu hermosolujen kuolemasta pikkuaivoissa. RAB24:n ilmentymistä eri kudoksissa ja solutyypeissä ja eri ikäisissä eläimissä ei aiemmin ole selvitetty.	
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Hiiri 80 eläintä	
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohdalla toimenpiteen päätyttyä	Kaikki tutkimukset tehdään terminaalinanestesiassa. Vakavuusluokka: ei toipumista	
3R-menettelmien soveltaminen	Application of the 3Rs	
1. Korvaaminen Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	1. Korvaaminen Tavoitteena on selvittää RAB24:n ilmentyminen nisäkkään kudoksissa ja solutyypeissä eri ikäisillä eläimillä. Tämän vuoksi kokeita ei ole mahdollista suorittaa ilman koe-eläimiä.	
2. Vähentäminen Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	2. Vähentäminen Samoja sisäsiittoisia hiiriä (strain) käytetään kaikissa kokeissa, jotta geneettinen muuntelu olisi mahdollisimman vähäistä. Lisäksi koeryhmiä (eri ikäryhmiä) koottaessa käytetään saman poikueen jäseniä mahdollisimman paljon, mikä myös vähentää geneettistä variaatiota. Tavoitteena on käyttää minimimäärä eläimiä, joilla päästään tilastollisesti pitäviin tuloksiin ja johtopäätöksiin.	
3. Parantaminen Perusteet eläinlajin valinnalle. Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? Miten eläimille aiheutettu haitta on	3. Parantaminen Hiiriä käytetään, koska ne ovat nisäkkäitä ja koska niistä on olemassa sisäsiittoisia kantoja. Niiden geneettiset ja biologiset ominaisuudet muistuttavat ihmistä, ja niitä käytetään hyvin laajasti pre-kliinisissä ihmisten sairauksia selvittävissä	

tarkoitus minimoida?	tutkimuksissa. Eläimiä kasvatetaan ja ylläpidetään mahdollisimman hyvissä olosuhteissa Turun yliopiston koe-eläinkeskuksessa. Ainut eläimillä tehtävä toimenpide on nukutusaineen antaminen injektoimalla. Injektiot tekee tehtävään koulutettu henkilö. Eläimet eivät enää herää nukutuksesta.
Hankkeesta ei tehdä / tehdään ta- kautuva arviointi	Ei

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 20-2019		
Hankkeen nimi	Syöpäkudoksen ja sen etäpesäkkeiden uusien merkkimolekyylien tunnistus ja niiden toiminnan selvittäminen sekä kohdennettu syöpäkasvainten hoito	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	Syöpäkasvain, etäpesäke, kasvaimen kohdennettu hoito, IGSF3	
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)	Tutkimuksen tavoitteena on tunnistaa uusia, syöpäkasvainten ja niiden etäpesäkkeiden merkkimolekyyliä. Lisäksi tutkimme näiden molekyylien toimintaa ja niiden vaikutusta syöpäkasvaimen kasvuun ja etäpesäkkeiden muodostumiseen molekyyli- solla. Kehitämme myös kasvaimiin kohdennettuja hoitomuotoja, joissa käytämme nanoteknologiaa ja geneettisesti muokattuja eksosomeja lääkeaineiden kuljettamiseen, kasvainsolujen tunnistamiseen ja kuvantamiseen. Lisäksi etsimme uusia parempia lääkeaineita syöpäkasvainten ja niiden etäpesäkkeiden hoitamiseen.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyötyä hankkeen tuloksista)	Uskomme eläinkokeiden tarjoavan tärkeää uutta tietoa syöpäkasvaimen kehittymiseen ja etäpesäkkeiden muodostumiseen vaikuttavien proteiinien toiminnasta. Tulemme myös saamaan uutta tietoa IGSF3 proteiinin toiminnasta, joka auttaa ymmärtämään sen toimintaa syöpäkasvainten kehittymisessä. Lisäksi uskomme löytävämme uusia syövän muodostumisen kannalta relevantteja merkkimolekyyliä. Lisääntynyt molekyyli- tason ymmärrys syöpäkasvaimen kasvusta ja etäpesäkkeiden muodostumisesta auttaa osaltaan uusien kohdennettujen hoitomuotojen kehitystä ja testaamista eläinkokeilla.	

Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Hiiri 1600 eläintä
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	<p>Eläimille aiheutuu haittaa kasvainsolujen annostelusta, kirurgisesta operaatiosta, tutkittavien aineiden annostelusta sekä kuvantamisesta. Kasvaimista voi aiheutua etäpesäkkeitä. Kokeen päätyttyä 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?	<p>Koe-eläinten käyttö syöpätutkimuksessa on välttämätöntä, sillä kasvaimet koostuvat useista eri solutyypeistä, mistä johtuen syöpäsolujen vuorovaikutukset ympäristön kanssa ovat huomattavasti moninaisemmat kuin soluviljelyolosuhteissa. Mikro-ympäristöllä on huomattava vaikutus syövän kehittymiseen ja etenemiseen ja näiden tekijöiden onnistunut jäljittäminen on nykytiedon puitteissa mahdotonta. Lisäksi vain eläimissä voidaan tutkia verenkierrossa tai imusuonissa olevien syöpäsolujen taipumusta muodostaa etäpesäkkeitä elimistöön.</p> <p>Eläimet ovat myös välttämättömiä verenkierron kautta tehtävän kudostutkimuksen sekä lääkeaineiden annosteluun liittyvien kokeiden käytössä. Kokeiden avulla voimme tutkia eri lääkeaineiden tehoa kasvaimen hoidossa sekä selvittää eri lääkkeiden, merkkiaineiden, nanopartikkeleiden ja eksosomien vaikutusta elimistössä, elimistöön kerääntymistä ja sieltä poistumista.</p> <p>Eläimet ovat myös välttämättömiä sellaisen geenituotteen toiminnan tutkimisessa, josta ei ole vielä juuri mitään tietoa kirjallisuudessa.</p>
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	<p>Tutkittavien molekyylien toimintaa selvitetään soluviljelyolosuhteissa mahdollisimman pitkälle. Lisäksi eläinkokeisiin soveltuvat kandidaatit rajataan mahdollisimman varhaisessa vaiheessa, jolloin välttyään turhilta eläinkokeilta. Eläinkokeet suunnitellaan huolellisesti ja pilottikokeissa käytetään mahdollisimman pieni määrä eläimiä. Lisäksi olemme kehittäneet uusia monisolu- ja organoidimalleja, joilla saatavat tulokset ennustavat paremmin in vivo olosuhteita kuin perinteiset solumallit.</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-b) Hiirten käsittelylle, kasvatukselle ja ylläpidolle on tutkimuslaitoksessamme olemassa lainsäädännön mukaiset tilat ja olosuhteet. Hiirten käyttämisen hyödyt syöpäkasvainten kasvun ja ominaisuuksien selvittämisessä on laajalti dokumentoitu lukuisissa arvostetuissa tieteellisissä julkaisuissa. Hiiret ovat vaivattomia käsitellä ja soveltuvat kokeisiimme parhaiten. Syöpäsolut kasvavat hyvin hiirissä ja muodostavat alkuperäisen kasvaimen kaltaisia kasvaimia nopeasti.</p>

	c) Huolellisella suunnittelulla ja kokeiden suorittamisella minioidaan eläimille aiheutettu haitta. Kirurgisen toimenpiteen aikana huolehditaan, että nukutus on riittävän syvä ja annettu kipulääkitys riittävää. Kokeiden aikana eläimiä tarkkaillaan päivittäin, jolloin huomataan mahdolliset muutokset hyvinvoinnissa ja voidaan reagoida nopeasti asianmukaisin tavoin. Mikäli komplikaatioita ilmenee tai eläinten yleiskunto heikkenee merkittävästi, ne lopetetaan viipymättä. Ylimääräisen stressin välttämiseksi eläimille on tarjolla virikkeitä, materiaalia pesänrakentamiseen ja seuraa muista lajitovereista.
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 21-2019		
Hankkeen nimi	Uusien lääkeaihioiden toksikologisten ominaisuuksien selvittäminen eri eläinlajeilla	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	Toksikologia, lääkeainetutkimus, toksikokinetiikka	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Ei
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Kyllä
	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 avulla pyritään kehittämään ja valitsemaan tehokkaita ja turvallisia lääkeaineita eri terapia-alueille. Viranomaisohjeistojen mukaan ihmiselle kehitettävien lääkkeiden turvallisuus on osoitettava vähintään kahdella nisäkäslajilla: yhdellä jyrsijälajilla ja yhdellä soveltuvalla ei-jyrsijälajilla. Eläinlääkkeiden turvallisuus tulee osoittaa kohde-eläinlajilla ja käyttäjäturvallisuus (ihmisturvallisuus) kahdella soveltuvalla lajilla. Hankkeessa kuvatuilla toimenpiteillä pyritään löytämään soveltuvat eläinlajit sekä annokset viranomaisohjeistoissa kuvatuille ja edellytettävälle toksisuustutkimuksille.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyi,	Useiden sairauksien kohdalla on tarve kehittää uusia, teholtaan ja turvallisuudeltaan parempia lääkeaineita. Kyseessä oleva	

kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)	hanke edesauttaa uusien lääkehoitojen kehittämistä näihin sairauksiin.
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Rotta 1200, hiiri 1200, koira 100, minisika 60 eläintä
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	<p>Eläimille aiheutuu haittaa annosteluista ja veri- ja muiden kudosten otosta sekä virtsanäytteiden keräyksestä metaboliakammiossa. Tutkittavan lääkeaineen aiheuttamia haittoja ei voida täysin ennakoida, koska pääsääntöisesti tutkittavat aineet ovat uusia ja niitä on annosteltu eläimille melko vähän ja annokset ovat olleet edeltävissä tutkimuksissa yleensä pienempiä kuin alustavissa toksisuuskokeissa. Tavallisimpia lääkeaineiden aiheuttamia haittoja ovat esim. pahoinvointi, vapina ja muut liikekoordinaation häiriöt tai ruuan kulutuksen ja painonkehityksen muutokset. Eläimet lopetetaan viimeisen toimenpiteen päätyttyä.</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>Lääkkeen myyntiluvan saamista ohjaavat viranomaisohjeistot edellyttävät eläinten käyttämistä lääkkeen turvallisuuden osoittamisessa. Hankkeen tutkimuksilla selvitetään tutkimuslääkkeen aiheuttamia toksikologisia vaikutuksia sekä kartoitetaan lääkeaineen toksikokineettista profiilia. Nämä tiedot ovat välttämättömiä, jotta lääkemolekyylin kehitystä voidaan jatkaa viranomaisvaatimusten mukaisilla regulatorisilla toksisuustutkimuksilla.</p> <p>In vitro tutkimuksia tehdään erittäin paljon ennen eläintutkimuksia. Tutkimuksissa todennäköisesti eläimissä runsaasti haittoja aiheuttavat molekyylit saadaan karsittua, ja mahdollisia haittoja tunnistettua, jo ennen eläintutkimuksia. In vitro tutkimuksia käytetään myös yksittäisten haittavaikutusten vaikutusmekanismien selvittämisessä, mutta niillä ei voida kokonaan korvata viranomaisvaatimusten ohjeistamia eläintutkimuksia.</p>
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	<p>Hankkeessa kuvatut viranomaistutkimusten esitutkimukset vähentävät tarvittavien, isoilla eläinmäärillä tehtävien viranomaistutkimusten määrää ja parantavat tehtävien viranomaistutkimusten laatua ja luotettavuutta vähentäen näin tarvittavien eläinten kokonaismäärää. Ensimmäisissä uudella molekyylillä tehtävissä toksisuuskokeissa eläimiä otetaan annosryhmiin vain muutama (jyrsijöitä annosryhmässä on minimissään kaksi, koiria ja minisikoja yksi kumpaakin sukupuolta), mutta jos tutkittavasta lääkeaineperheestä on vain vähän aikaisempaa tietoa, voidaan ryhmien kokoa joutua kasvattaman (jyrsijöitä maksimissaan 6 kumpaakin sukupuolta sekä lisäksi erilliset eläimet toksikokineettisiä näytteitä varten, koiria ja minisikoja kolme kumpaakin sukupuolta). Usein annosryhmien määrien tarve ensimmäisessä alustavassa toksisuustutkimuksessa selviää vasta</p>

	<p>tutkimuksen kuluessa. Annostelu on mahdollista aloittaa vain yhdellä annoksella ja tulosten perusteella päätetään lisäannostajien tarve. Koirilla ja minisioilla annostelu voidaan suorittaa myös siten, että annetaan lyhyt annostelujakso ja mikäli eläin sietää annosta hyvin, annosta nostetaan joko välittömästi tai lyhyen puhdistumisen jälkeen. Näin tutkimukseen tarvittavaa eläinmäärää on mahdollista pienentää.</p>
<p>3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?</p>	<p>a) Viranomaisohjeistojen mukaan ihmiselle kehitettävien lääkkeiden turvallisuus on osoitettava vähintään kahdella nisäkäslajilla: yhdellä jyrsijälajilla ja yhdellä soveltuvalla ei-jyrsijälajilla. Rotta, hiiri ja koira ovat paljon käytettyjä lajeja toksisuustutkimuksessa ja niistä on kerätty paljon luotettavaa historiallista tutkimustietoa. Minisika on vähemmän käytetty laji, mutta siitäkin alkaa olla kertynyt jo riittävästi historiallista taustatietoa. Käytettävät lajit valitaan aina kuitenkin tapauskohtaisesti huolellisten esiselvitysten pohjalta. Koirille kehitettävät lääkkeet tulevat tutkia koirissa.</p> <p>b) Rotta, hiiri ja koira ovat yleisesti käytettyjä eläimiä toksisuuskokeissa ja niistä on paljon taustatietoa (esim. veren kuvan normaalit vaihtelurajat ja histopatologisia löydöksiä lääkeaineiden vaikutuksesta tai ilman lääkintää ja muutosten palautuvuudesta tai haitoista). Minisikaa käytetään silloin, kun se on esiselvitysten perusteella koiraa paremmin soveltuva laji.</p> <p>c) Eläimillä on akklimatisaatioaika vallitseviin olosuhteisiin ennen tutkimusten aloittamista. Koirat ja siat totutetaan uusiin toimenpiteisiin (esim. EKG, verinäytteenotto). Eläimiä tarkkailaan päivittäin huolellisesti ja mm. painoa ja ruuankulutusta seurataan. Mikäli tutkimuksissa ilmenee yllättäviä kohtalaisia oireita tai mitään vakavia oireita, annostelu lopetetaan ennenaikaisesti tai väliaikaisesti, annosta pienennetään tai eläin lopetetaan viipymättä.</p>
<p>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 22-2019	
Hankkeen nimi	Kloriditransporttereiden rooli hermosolujen kehityksessä, plastisiteetissa ja sairaudessa
Hankeluvan kesto	3 vuotta
Avainsanat	varhaisiän stressi, neuropsykiatriset häiriöt, synaptinen transmissio, synaptinen plastisuus, limbinen järjestelmä
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)	Kloridin kuljetusmekanismit ovat tärkeitä monen solussa tapahtuvan prosessin kannalta, kuten kehityksen ja hermosolujen kypsymisen aikana. Tässä hankkeessa tutkitaan kationi-kloriditransporttereiden (KCC2) roolia hermosolujen kehityksessä, plastisiteetissa ja vauriossa. Tutkimus kohdistuu erityisesti yhden kuljettimen, KCC2:n, kehityksenaikaiseen säätelyyn ja siitä riippuvaan GABAergiseen transmissioon ja selvittää KCC2:n säätelyn molekyylitasoisia mekanismeja. KCC2 on ensimmäinen tiedossa oleva proteiini, joka synkronisoi GABAergisen ja glutamatergisen systeemin kehitystä hermosoluissa. Tutkimuksessa käytetään geenimuunneltuja hiiriä.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyötyä hankkeen tuloksista)	Tutkimuksen tulokset tuovat uutta tietoa keskushermoston ke- hityksen perusmekanismeista, mutta myös auttavat ymmärtä- mään useiden lapsuusaikana kehittyvien keskushermostosai- rauksien syntymekanismeja. Keskushermoston toiminnalliset häiriöt on liitetty useisiin neuropsykiatriisiin sairauksiin sekä mm. epilepsiaan. Tulokset edesauttavat keskushermostosai- rauksien kohdennettujen hoitomuotojen kehitystyötä.	
Käytettävät eläinlajit ja eläin- määrät	Rotta 600, hiiri 500 eläintä	
Ennakoidut haitat eläimille, arvi- oidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Eläimille koituu haittaa kirurgioista ja lääkeaineiden annoste- lusta. Haittaa aiheutuu myös kohdekudokseen muodostuvasta syöpäkasvaimesta ja etäpesäkkeistä. Kaikki eläimet lopetetaan kokeen lopussa. 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?	1. Replacement Korvaavia in vitro - menetelmiä käytetään aina kun tämä on tut- kimusongelman kannalta mahdollista. Koska tutkimuksemme lopullinen päämäärä on ihmisen neurologisten sairauksien pa- tofysiologian ja hoitomahdollisuuksien selvittäminen, jou- dumme käyttämään malleja, jotka ovat mahdollisimman lähellä ihmistä. Sen takia tutkimukseemme eivät sovi eläimet joiden kehitystaso on alempi. Menetelmillä jotka eivät edellytä eläin- ten käyttöä ei voi tutkia kudosvuorovaikutuksia.	

<p>2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>2. Reduction Eläinten määrän minimoimiseksi kaikki käytettävät kokeelliset manipulaatiot (lääkeaineiden vaikutukset sekä virusvälitteisen geenisiirtoon käytettävät konstruktit) testataan ensin soluviljelmässä tai akuutisti eristetyissä kudospereparaateissa. Näiden alustavien kokeiden perusteella eläinkokeisiin valitaan ainoastaan tutkimuksen kannalta oleelliset koeasetelmat. Kokeita suunniteltaessa pyritään minimoimaan kontrollieläinten määrää mm. käyttämällä samaa kontrolliryhmää vertailukohteena useammalle eri testiryhmälle aina kun tämä on tutkimuksen kannalta mahdollista. Kokeet suorittaa ammattitaitoinen henkilökunta tai tutkijat. Täten pyritään varmistamaan kokeiden onnistuminen suunnitellulla tavalla toistokertojen minimoimiseksi.</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 Hermosolujen ja hermoverkkojen toimintaa on tutkittu laajasti rotilla ja hiirillä. Tämä olemassa oleva tieto edesauttaa kokeiden suunnittelua ja vähentää tarvittavien eläinkokeiden määrää. Varhaisiän stressimallin on havaittu toimivan rotilla paremmin kuin hiirillä. Lisäksi rotta on kooltaan hiirtä suurempi, mikä helpottaa in vivo- virusinjektioiden onnistumisprosenttia. Eläimille aiheutettu kipu ja haitta pyritään minimoimaan käyttämällä anestesiaa ja analgesiaa, varmistamalla eläimen hyvinvointi kokeen aikana (esim. lämpöpatjojen käyttö). Manipulaatiot in vivo pyritään kohdentamaan vain tietyille aivoalueelle ja pieneen määrään hermosoluja, jolloin vaikutus eläinten hyvinvointiin on minimaalinen.</p>
<p>Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi</p>	<p>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.</p>

YLEISTAJUINEN TIIVISTELMÄ 23-2019		
Hankkeen nimi	Hippokampuksen muistitoiminnot	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	Dentate, hippokampus, muisti, oppiminen	
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)	Hippokampus on aivojen osa, joka käsittelee erityisesti paikka- tietoa muodostaen ympäristöstä hermostollisia karttoja. Hippo- kampuksen vauriot vaikeuttavat paitsi paikka- niin myös ajalli- sen tiedon käsittelyä johtaen monenlaisiin oppimisen ja muistin ongelmiin. On epäselvää mikä on varsinkin hippokampuksen dentate gyruksen rooli muistissa ja oppimisessa. Tässä hank- keessa tutkitaan, mikä dentaten rooli on normaalissa oppimi- sessa ja muistitoiminnoissa sekä miten nämä toiminnot ovat häiriintyneet Alzheimerin patologiaa mallintavilla hiirillä.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyöttyä hankkeen tuloksista)	Tulokset auttavat ymmärtämään paremmin hippokampuksen toimintaa ja sen häiriöitä. Ennen pitkää tulokset voidaan testata myös ihmisillä ja lopulta niitä voidaan soveltaa oppimisen opti- mointiin terveissä ja sairaisissa aivoissa. Tieto voi auttaa myös esimerkiksi erilaisten muistisairauksien hoidon kehittämisessä.	
Käytettävät eläinlajit ja eläin- määrät	Rotta 260, hiiri 620 eläintä	
Ennakoidut haitat eläimille, arvi- oidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Osa Alzheimerin taudin mallihiiristä saa epileptisiä kohtauksia. Haittaa aiheutuu myös implanttien kirurgisesta asennuksesta, tutkittavien aineiden annostelusta, säteilytyksestä ja aivojen sähköisestä stimulaatiosta. Näistä kaikista toimenpiteistä voi ai- heuta eläimelle lieviä sivuvaikutuksia, jotka kumminkin ovat ajallisesti hyvin rajallisia. Lisäksi osa eläimistä suorittaa käyttäy- tymistehtäviä, jossa motivaattorina voidaan käyttää lievää paastoa. Eläimet lopetetaan kokeen päätyttyä.	
	Vakavuusluokat: kohtalainen	
3R-menettelmien soveltaminen - Application of the 3Rs		
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi kor- vaavaa menetelmää ei voi käyt- tää?	Valitettavasti tämäntyyppisiä kokeita, joissa tarkastellaan kont- rolloidusti ja kokeellisin menetelmin aivotointia, ei voida vielä tehdä ilman eläimiä. Kehittyneiden nisäkkäiden käyttö on perusteltua, jotta tulokset voidaan rinnastaa myös ihmisen ai- vojen toimintaan.	
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläi- miä käytetään mahdollisimman vähän?	Kukin osakoe tehdään muutaman eläimen erissä, joiden koko määräytyy kokemukseen ja aikaisempaan tilastolliseen analyysii- siin perustuvan arvion pohjalta. Tällöin eläinten määrä saadaan minimoitua, kun nähdään heti, onko tarve muuttaa suunnitel- maa, riittääkö yksi erä eläimiä vai kerätäänkö mahdollisesti lisää aineistoa.	
3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on pa- ras tieteellisten tavoitteiden kan- nalta?	A ja b) Käytettävät hiiret ja rotat soveltuvat ko. tutkimukseen parhaiten Rottien käyttöä puoltaa aikaisemmat tutkimuk- semme, jotka olemme suorittaneet ko. lajilla, ja joka aivotoi- minnan perusteet raportoitu laajasti. Lisäksi tutkimuksessamme käytämme käyttäytymistestejä, jotka soveltuvat vain rotille.	

<p>c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?</p>	<p>Hiiriä käytämme, koska transgeeniset kannat mahdollistavat tietyn patologian ilmentämisen sekä spesifisten kuvantamis- ja manipulaatio menetelmien käytön kuten kalsiumkuvantamisen ja optogenetiikan. Lisäksi toistaiseksi vain hiirelle voi pystytty tuottamaan geenimuuntelua käyttäen täysin ihmisen Alzheimerin tautia muistuttava amyloidipatologia. APP/PS1 hiiri on yleisesti hyväksytty ja suositeltu mallin taudin prekliiniseen lääkekehitykseen.</p> <p>c) Kivunlievitystä annetaan ennen ja jälkeen leikkauksen. Eläin lopetetaan, jos se ei kivunlievityksestä huolimatta toivu leikkauksesta tai sen terveydentila heikkenee muusta syystä. Kaikki eläinten kanssa työskentelevät koulutetaan tehtäviinsä. Eläimet totutetaan vähitellen ihmisiin ja käsittelyyn, jotta niille aiheutuva negatiivinen stressi saadaan minimoitua. Jyrsijät pidetään mahdollisuuksien mukaan useamman eläimen ryhmässä. Eläimet lopetetaan viivyttelemättä kokeen päätyttyä.</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 24-2019		
<p>Hankkeen nimi</p>	<p>Neuropaattisen kivun ja hypoksis-iskeemisen enkefalopatian PET-kuvantaminen</p>	
<p>Hankeluvan kesto</p>	<p>3 vuotta</p>	
<p>Avainsanat</p>	<p>Neuropaattinen kipu, PET, Xenon, hypotermia, virikkeellistäminen</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-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>Hypoksis-iskeeminen enkefalopatia (HIE) on vastasyntyneiden hapenpuutostilan tärkein komplikaatio, ja on arvioitu, että noin 25 %:lla selviytyjistä on hermostollisia ongelmia HIE:n seurauksena. Neuropaattisen kivun ja HIE:n mekanismin tunteminen, sekä uusien terapiamuotojen ja lääkkeiden kehittäminen on kliinisesti tärkeä tavoite. Neuropaattinen kipu saa ihmisissä aikaan</p>	

	<p>elämänlaadun heikentymistä, joten kipu itsessään on tärkeä hoidon kohde. Kivun syntymisen mekanismia ei kuitenkaan tiedetä, eikä tyypillisillä lääkkeillä ole tehoa.</p> <p>Tavoitteemme on kehittää kuvantamistapoja, joilla pystytään tarkemmin havainnoimaan hermostollisia sairauksia. Positroniemissio- tomografia (PET) on molekulaarinen kuvantamistapa, jolla voidaan kajoamatta kuvantaa elävän kehon toimintoja. Viime vuosina on huomattu, että koe-eläinten spontaania liikeaktiivisuutta lisäävä elinympäristön virikkeellistäminen vähentää stressiä ja lisää sosiaalista kehitystä ja on myös tehokas tapa helpottaa hermostollisia oireita. Parantavaa mekanismia tai pitkän ajan vaikutuksia ei ole vielä kuitenkaan kunnolla tutkittu. Virikkeellistämisen hyötyjen osoittaminen voisi auttaa uusien hoitojen kehittämistä hermostollisiin sairauksiin. Uusien hoitomuotojen kehittämällä on myös taloudellisia etuja. Kajoamaton kuvantaminen mahdollistaa saman yksilön pitkän seuranta-ajan, jonka kuluessa virikkeellistämisen vaikutusta voidaan tutkia.</p>
<p>Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)</p>	<p>Tavoitteemme on kehittää PET-kuvantamistapoja, joilla pystytään havainnoida neurologisia sairauksia, ja joita voidaan käyttää kliinisessä diagnostiikassa, sekä mahdollisesti lääkkeiden kehityksessä. Lisäksi arvioimme elinympäristön virikkeellistämisen vaikutusta hermostollisia sairauksia mallintavassa rottamallissa (neuropaattinen kipu ja HIE) pitkällä aikavälillä. Tutkimuksen tulokset auttavat kehittämään uusia terapiamuotoja, jotka perustuvat käyttäytymisen stimulaation ja kuntoutumiseen ilman lääk pohjaista hoitoa, sekä ymmärtämään virikkeellistämisen vaikutusten mekanismeja. Pyrimme myös ymmärtämään elinympäristön vaikutusta tutkimustuloksiin.</p>
<p>Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät</p>	<p>Rotta 900 eläintä</p>
<p>Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä</p>	<p>Rotille tehdään neuropaattisen kivun mallissa vasemman raajan iskiashermo ligaatio. Kokeen kuluessa rotille tehdään käyttäytymistestejä, kuvannetaan ja otetaan verinäytteitä. Neuropaattisen kivun mallissa kivulle herkistyminen ilmenee pääasiassa erikseen testattaessa, mutta myös spontaania kipua voi aiheutua noin kuukauden ajan. Kokeen lopussa eläimet lopetetaan.</p> <p>Vastasyntyneiden hapenpuutosmallissa viikon ikäisille rotille aiheutetaan hapenpuute aivoihin kirurgisella (kaulavaltimo sidotaan) operaatiolla ja pitämällä niitä matalassa happipitoisuudessa. Rottia kuvannetaan toistetusti ja tehdään käyttäytymistestejä. Kokeen päätteeksi rotat lopetetaan.</p> <p>Vakavuusluokka: kohtalainen, 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?	Tutkimuksen tavoitteena on kehittää kuvantamismenetelmiä neurologisille sairauksille, sekä tutkia elinympäristön virikkeellistämisen vaikutuksia eläinten kuntoutumiseen ja stressin lievittämiseen. Koetta ei voi suorittaa ilman eläinmallia.
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Käytettävien eläinten määrän arvio perustuu aiempaan kokeemukseemme ja viimeaikaisiin tutkimustuloksiin, jossa on toteutettu samankaltaisia tutkimuksia. Ryhmäkoko tarkistetaan joka kokeen alussa, ja varmistetaan, että käytetään pienintä mahdollista eläinmäärää.
3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?	a) Tutkimuksessa käytetään rottia, koska hermostollisia sairauksia on aikaisemmin kuvattu rotissa rutiininomaisesti PET-kuvantamistekniikalla. b) Hiiren pieni koko vaikeuttaisi PET-kuvien tulkintaa. c) Jos eläimillä havaitaan vakavaa yleiskunnon heikentymistä, ne lopetetaan suositusten mukaisesti.
Hankkeesta ei tehdä / tehdään takautuva arviointi	KYLLÄ 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 25-2019		
Hankkeen nimi	Uusien lääkeaineiden farmakokinetiikan ja turvallisuuden tutkiminen	
Hankeluvan kesto	5 vuotta	
Avainsanat	Toksisuus, akuutti, farmakokinetiikka, turvallisuus	
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. tieteellinen tieto, jota haetaan taikka tieteelliset tai hoidolliset tarpeet)	Viranomaiset vaativat turvallisuusarvioinnin kaikista uusista sekä jo käytössä olevista kemikaaleista suojellakseen ihmisiä, eläimiä ja ympäristöä kemikaalien haittavaikutuksilta (REACH) EU:n alueella.	

	Turvallisuusarviot tehdään kemikaalin vaikutuksista saadun aiemman tiedon ja sitä täydentävien ei eläinkokeellisten menetelmien sekä in vitro ja in vivo tehtävien kokeiden tulosten perusteella.
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyöttyä hankkeen tuloksista)	Turvallisuusriskien arvioimiseksi ja käyttöturvamarginaalien määrittämiseksi tietoa tarvitaan kemikaalin haitallisista vaikutuksista kaikkiin elimiin, sen kulkeutumisesta elimistöön eri reitien kautta (iho, ruoansulatuskanava, hengitystiet), sen akuuteista ja pitkä-aikaisista vaikutuksista elimistölle sekä kemikaalin hajoamisesta ja poistumisesta elimistöstä. Testien suorittamisesta on olemassa OECD-viranomaisten laatimat ohjeistot eri koejärjestelmille, joita tulee noudattaa.
Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät	Rotta 3400, hiiri 2900, kaniini 600, marsu 500 eläintä
Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Eläimille aiheutuu haittaa tutkittavien aineiden annosteluista eri annostelureittejä, verinäytteiden otosta sekä metaboliahäikeissä pitämisestä (virtsan ja ulosteiden keräys). Toksisuustutkimuksissa annostasot valitaan siten, että suurimmalla annoksella saadaan esiin toksisia oireita ja pienin annostaso aiheuttaa korkeintaan lieviä oireita. Suurimmat annostasot saattavat aiheuttaa hyvinvointia vakavastikin haittaavia toksisia oireita ja odottamattomia kuolemia. Iho- ja silmä-ärsytystestit sekä herkistystestit saattavat aiheuttaa eläimelle kipua. Eläimet lopetetaan kokeen päätyessä. 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?	Lääkeaineiden turvallisuuden testaukseen on kehitetty <i>in vitro</i> -menetelmiä, mutta esimerkiksi akuutin ja toistetun toksisuuden testeille ei ole vielä viranomaisten hyväksymiä korvaavia menetelmiä. Akuutti iho- ja silmä-ärsytyskoe tehdään, mikäli aineen pH:n, happamuuden tai emäksisyyden perusteella tai aineista saadun aikaisemman tiedon pohjalta ei voida päätellä sen ärsyttävyyttä tai syövyttävyyttä (<i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> ja <i>ex vivo</i> -tutkimukset). Ennen ärsytyskokeita varmistetaan, että koe on perusteltu, eikä eläimille aiheuteta turhaa kärsimystä. Mikäli jokin pohjatiedoista osoittaa, että testiaine on iholle tai silmään annosteltuna ärsyttävä tai syövyttävä, ei edetä tutkimuksissa pidemmälle. Lääkeaineiden farmakokinetiikkaa ei voida luotettavasti tutkia in vitro mm. sydämen ja verenkiertoelimistön toiminnan ja lääkemetabolian entsyymien liiallisen erilaisuuden vuoksi.
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Kokeet tehdään aina pienimmällä mahdollisella viranomaisen hyväksymällä määrällä eläimiä. Automatisoitu keräyslaitteisto, jossa käytetään kanyloituja hiiriä, mahdollistaa toistettujen näytteiden keräämisen, mikä vähentää käytettyjen eläinten määrää.

<p>3. Parantaminen - Refinement</p> <p>a) Perusteet eläinlajin valinnalle.</p> <p>b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta?</p> <p>c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?</p>	<p>a) Viranomaisten vaatimissa turvallisuustesteissä joudutaan käyttämään jyrsijöitä ja muita ei-jyrsijä eläinlajeja. Hiiri, rotta, marsu ja kaniini ovat lajeja, jotka mallintavat hyvin ihmisen fysiologiaa. Niissä voidaan tutkia uusien lääkeaineiden farmakokinetiikkaa, toksisuutta tai aineen iho- tai silmävaikutuksia.</p> <p>b) Eläinmallin valintaan vaikuttaa testiaineen tyyppi ja se, mitä testiä halutaan käyttää.</p> <p>c) Tutkimuksiin liittyy oleellisesti eläinten kliinisten oireiden tarkkailu päivittäin. Pilottitutkimuksella pientä eläinmäärää käyttäen varmistetaan oikea annos varsinaista koetta varten. Korkein annostaso valitaan siten, että kudostasolla saadaan osoitetuksi toksisuutta osoittavia muutoksia, joiden ei kuitenkaan oleteta aiheuttavan eläimissä vakavia ja kuolemaan johtavia kliinisiä oireita. Suurimmalla testiaineannoksella korkeintaan 10% eläimistä saa sairastua vakavasti. Nämä eläimet lopetetaan kesken kokeen (humane end point). Lopetuspiste ei ole eläimen kuolema, vaan jo kliinisten oireiden (painonlasku, piloerektio tms.) havaitseminen riittää tavoitteen saavuttamiseen. Iho- ja silmä-ärsytyskokeissa on ohjeistoissa kerrottu, mitä tutkimustietoa testiaineesta pitää olla, ennen kuin siirrytään eläinkokeisiin. Päivitetyssä OECD 405 -ohjeistossa kehoitetaan systeemisten ja paikallisten kipulääkkeiden käyttöä silmätutkimuksissa, jos viranomaiset vaativat eläinmallin käyttöä aineen turvallisuuden varmistamiseksi.</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 26-2019		
<p>Hankkeen nimi</p>	<p>Uusien lääkeaineiden tehon tutkiminen jyrsijöiden liikehäiriösairausmalleissa</p>	
<p>Hankeluvan kesto</p>	<p>3 vuotta</p>	
<p>Avainsanat</p>	<p>Parkinsonin tauti, uusi lääkehoito</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>

	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 uusien lääkkeiden kehittäminen liikehäiriösa- rauksien, kuten Parkinsonin taudin hoitoon. Hankkeessa selvite- tään kehitteillä olevan lääkeaineen teho eläinmallissa, jonka pe- rusteella arvioidaan, toimiiko lääkeaine potilaissa ja päätetään viedäänkö lääkeaine klinisiin tutkimuksiin.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyötyä hankkeen tuloksista)	Ikääntyvän väestön liikesairauksien hoito on kansantaloudelli- sesti tärkeää, ja tehokas hoito vähentää mm. potilaiden laitos- tumista. Parkinsonin taudin pääasiallinen hoito on levodopa- hoito, joka hoitaa taudin oireita, mutta ei sen syytä, eikä se py- sytä taudin etenemistä. Pitkäaikaisessa levodopahoidossa on myös puutteita – potilaille kehittyy vakavia haittavaikutuksia (pakkoliikkeet), ja sairauden edetessä levodopan teho heikke- nee ja taudin oireet palaavat. Nykyisen hoidon lisäksi tarvitaan muita tehokkaita lääkehoitoja, joilla levodopahoidon puutteita ehkäistään tai hoidetaan. Parkinsonin tauti tarvitsee myös aivan uudenlaisia lääkehoitoja, joilla taudin etenemistä voidaan hi- dastaa tai jopa pysäyttää. Motoristen oireiden lisäksi Parkinso- nin tauti johtaa moniin ei-motorisiin oireisiin, kuten masennuk- seen, univaikeuksiin, kognitiivisiin oireisiin ja ruoansulatuskana- van oireisiin. Nämä oireet voivat huonontaa toimintakykyä yhtä usein kuin taudin klassiset motoriset oireet, mutta niiden hoito yhä on puutteellista. Hankkeessa etsitään Parkinsonin tautiin uusia hoitomuotoja, joilla voitaisiin sekä hoitaa sairauden oireita (motoriset ja ei- motoriset) että hidastaa tai estää sen etenemistä.	
Käytettävät eläinlajit ja eläin- määrät	Rotta 1800, hiiri: 1800 eläintä	
Ennakoidut haitat eläimille, arvi- oidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Eläimille aiheutuu haittaa hermosolujen tuhoamisesta kirurgi- sella toimenpiteellä (dopamiiniradasto tuhotaan toksiinilla, ke- miallinen tai biologinen toksiini). Eläimille tehdään myös toistu- via lääkeaineannosteluja, otetaan verinäytteitä ja tehdään mo- toriikkaa mittaavia testejä. Kokeen loputtua eläimet lopetetaan. Vakavuusluokat: kohtalainen	
3R-menettelmien soveltaminen - Application of the 3Rs		
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi kor- vaavaa menetelmää ei voi käyt- tää?	Hankkeen avulla ennustetaan uusien lääkeaineiden tehoa Par- kinsonpotilaassa tutkimalla aineen vaikutusta eläimeen, jolle on aiheutettu dopamiini- ja/tai noradrenaliinirataan Parkinsonin tautia mallittava hermosolutuho. Tutkimusaineiden hoitava vai- kutukset aivojen vaurioalueella mitataan muutoksina eläimen mo- torisessa käyttäytymisessä, jonka tutkimiseen tarvitaan koko- nainen elävä eläin, jotta tulos on verrattavissa ihmisen elimis- töön. Menetelmään ei ole olemassa korvaavaa in vitro-	

	menetelmää. Ennen hankkeen tutkimuksia lääkeaine on todettu toimivaksi solu- ja kudosiselmissä.
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	In vitro-menetelmillä selvitetään mm. tutkittavien lääkeaineiden spesifistä ja epäspesifistä sitoutumista reseptoreihin ja muita terapeuttisen vaikutuksen kannalta olennaisia asioita. Tutkittavat aineet seulotaan useiden solu- ja kudosiselmen avulla niin, että eläimissä tutkitaan vain lupaavimmat lääkeaineet, joiden oletetaan tehoavan terapeuttisesti eläimessä. Käyttäytymistutkimuksessa käytetään pääasiallisesti crossover-koasetelmaa, jossa kukin eläin toimii omana kontrollinaan, mikä vähentää eläinten määrää ja parantaa tulosten laatua ja ennustavuutta.
3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?	a) Rottaa ja hiirtä käytetään yleisesti tämän tyyppisissä tutkimuksissa, sillä niiden keskushermosto ja fysiologia sopivat kuvattuun dopamiinivauriomalliin, ja syntyvä hermosolutuho on riittävän stabiili lääkeaineiden tehon luotettavaan tutkimiseen. Hankkeelle löytyy paljon taustatietoa, jota hyödynnetään osahankkeiden suunnittelussa. b) Mallin avulla on vuosien varrella lääketutkimuksessa kehitetty monia tehokkaita lääkehoitoja Parkinson-potilaiden kliiniseen hoitoon, joten sen ennustavuusarvo on erinomainen. c) Haitta eläimelle aiheutuu dopamiinivaurioleikkauksesta, jonka jälkeistä kipua lievitetään lääkityksellä. Lääkeaineannostelujen aiheuttama haitta on lievää ja lyhytkestoista. Käytöskoikeiden aiheuttamaa stressiperäistä haittaa pyritään lievittämään totuttamalla eläimet useana päivänä käsittelyyn ja koeolosuhteisiin.
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 27-2019		
Hankkeen nimi	Kalat elinympäristömuutosten paineissa: sedimentaatio virtavesissä	
Hankeluvan kesto	2 vuotta	
Avainsanat	Kala, mäti, elinympäristö, sedimentaatio	
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>Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää tekijöitä ja vaikutuksia, joita pääasiassa ihmisen toimesta aiheutuneet ympäristömuutokset aiheuttavat kaloille, ja missä määrin ko. tekijät vaikuttavat kalojen selviytymiseen ja elinkykyyn muuttuneissa elinolosuhteissa. Erilaiset ihmistoiminnan vaikutukset (valuma-alueiden maankäyttö, sedimentaatio, virtaamavaihtelu, ja ilmastonmuutos) ovat muuttaneet vesiluontoa runsaasti, jonka seurauksena monien alkuperäisten kalakantojen elinolosuhteet ovat heikentyneet, ja kalakannat ovat taantuneet tai hävinneet kokonaan. Ihmistoiminnan aiheuttamien elinympäristömuutosten vaikutukset kalojen ekologiaan, erityisesti kasvuun, elinkykyyn ja sekä lajien välisiin että lajin sisäisiin vuorovaikutuksiin tunnetaan verraten huonosti ja usein myös vaikutusmekanismien tieteellinen arviointi on ollut vähäistä vaikeuttaen tehokkaiden elinympäristön hoitotoimien valintaa ja soveltamista. Tämän tutkimuksen eläinkokeissa selvitetään kalojen menestymistä muuttuneissa elinympäristöissä, erityisesti sedimentaation (hiekkä, orgaaninen aines) vaikutuksia kalojen menestykseen varhaisvaiheissa (mäti, vastakuoriutuneet poikaset) ja mahdollisten vaikutusten pitkäaikaisvaikutuksia myöhemmissä elämäntilanteissa.</p>	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyötyä hankkeen tuloksista)	<p>Toteutettavien kokeellisten tutkimusten tulokset tuottavat yksityiskohtaista tietoa kalojen selviytymisestä ja elinkyvystä ihmisen toimesta muuttuneissa elinolosuhteissa. Tällaisen tiedon pohjalta voidaan tuottaa erilaisia menettelytapoja, joilla jo aiheutettuja tai tulevaisuuden toimenpiteissä syntyviä haittoja voidaan minimoida ja säilyttää toimenpiteiden kohteena oleva vesiluonto kalojen kannalta toimivana elinympäristönä.</p>	
Käytettävät eläinlajit ja eläin- määrät	Taimen 600 eläintä	
Ennakoidut haitat eläimille, arvi- oidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	<p>Haittaa aiheuttavia käsittelyjä ovat kalojen haavinta ja siirto koeyksiköihin, kalojen liikkuminen koeympäristössä ja mittauslaitteen sisällä, sähkökoekalastus kalojen pyydystämiseksi kokeellisista virtavesiuomista ja mikrosirumerkintä. Kohtalaista haittaa aiheutuu maksimaalisen hapenkulutuksen mittaamisesta. Kalat lopetetaan kokeen päätyttyä.</p> <p>Vakavuusluokat: kohtalainen</p>	
3R-menettelmien soveltaminen - Application of the 3Rs		
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi	<p>Tutkimuksien tavoitteita (kalojen fysiologia ja käyttäytyminen) ilman eläviä kaloja ei ole mahdollista saavuttaa vaihtoehtoisilla menetelmillä.</p>	

korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?	
2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?	Tutkimuksen kalamäärät minimoidaan niin, että koeasetelmat silti mahdollistavat aineistojen riittävän testaamisen ja tulosten tulkinnan. Arviot käytettävistä kaloista ovat mahdollisia maksimimääriä.
3. Parantaminen - Refinement a) Perusteet eläinlajin valinnalle. b) Miksi valittu eläinmalli on paras tieteellisten tavoitteiden kannalta? c) Miten eläimille aiheutettu haitta on tarkoitus minimoida?	Lohikalat (esimerkiksi taimen) ovat virtavesien avainlajeja ja ovat herkkiä erilaisille ympäristömuutoksille. Koekaloille aiheutuvaa haittaa minimoidaan käyttämällä mahdollisimman pieniä kalamääriä ja asiantuntevaa kokeiden suorittajajoukkoa. Kokeen aikana kaloja seurataan tiiviisti. Jos kalan havaitaan käyttäytyvän poikkeavasti (tasapainon menetys tai muu poikkeava käyttäytyminen, joka viittaa sairastumiseen tai kalassa havaitaan ulkoisia merkkejä sairaudesta) tai jos havaitaan viitteitä sairastumisesta tai hyvinvoinnin heikkenemisestä, kala poistetaan kokeesta ja lopetetaan.
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 28-2019		
Hankkeen nimi	Aivojen sokeriaineenvaihdunta ja tulehdus insuliiniresistenssissä: liikuntaharjoittelun vasteet	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	aivojen aineenvaihdunta, aivojen tulehdus, insuliiniresistenssi, liikuntaharjoittelu, positroniemissiotomografia	
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 selvittää insuliiniresistenssiin ja tulehdukseen liittyvien aineenvaihdunnan muutosten mekanismeja aivoissa ja muissa kudoksissa suhteessa painon lisääntymiseen ja liikuntaharjoitteluun. Lisäksi tutkitaan miten rasva kertyy sisäelimiin ja niiden ympärille suhteessa painon lisääntymiseen.	

	<p>Liikuntaintervention avulla selvitämme, voidaanko säännöllisellä harjoittelulla normalisoida insuliiniresistenssin ja tulehduksen aiheuttamia aineenvaihdunnan häiriöitä sekä vähentää sisäelimiin kertyvän rasvan määrää. Tämän tutkimuksen avulla pyrimme selvittämään insuliiniresistenssin syntymekanismeja erityisesti aivojen aineenvaihduntaa ja tulehdusta suhteessa perifeeristen kudosten aineenvaihduntaan ja tulehdustilaan.</p>
<p>Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisivat hyötyä hankkeen tuloksista)</p>	<p>Insuliiniresistenssin, ylipainon ja liikuntaharjoittelun vaikutusmekanismeista aivojen aineenvaihduntaan ei ole tutkimustuloksia. Ei myöskään tiedetä, miten insuliiniresistenssin kehittymisen etenee elimistössä (aivot vs. perifeeriset kudokset) suhteessa ektooppisen rasvan kertymiseen ja lihavuudessa ilmenevän rasvakudoksen matala-asteinen tulehdustilan kehittymiseen. Tämän tutkimuksen rinnalla toteutamme humanitutkimuksen, jossa painon suhteen eroavilla identtisillä kaksospareilla selvitämme tapahtuuko liikuntaharjoittelun vaikutuksesta muutoksia aivojen ja perifeeristen kudosten aineenvaihdunnassa ja tulehdustilassa. Koska ihmisillä ei ole mahdollista selvittää solutason mekanismeja aivoissa ja sisäelimissä, tämän eläimillä suoritettavan tutkimuksen tarkoituksena on mahdollistaa ihmisillä havaittujen muutoksien selvittäminen solutasolla. Tutkimuksesta saatavista tuloksista on todennäköisesti hyötyä sekä diabeteksen ehkäisyyn että hoidon kannalta, joten tutkimuksesta saatava uusi tieto koskee maailmanlaajuisesti suurta joukkoa ihmisiä.</p>
<p>Käytettävät eläinlajit ja eläinmäärät</p>	<p>Rotta 305 kpl</p>
<p>Ennakoidut haitat eläimille, arvioidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä</p>	<p>Osa rotista syötetään korkearasvaisella ruokavaliolla, jotta niille kehittyisi insuliiniresistenssi. Ylipaino ja insuliiniresistenssi saattaa johtaa erilaisiin lieviin haittoihin eläimen terveydessä, mutta merkittäviä haittoja ei ole odotettavissa. Osalle rotista suoritetaan liikuntainterventio, joka saattaa lisätä eläinten stressitasoja. Ennen PET/TT-kuvausta eläimille asetetaan kanyyli, mikä saattaa aiheuttaa kipua kanyylin asennusalueelle.</p> <p>Eläimet lopetetaan viimeisen toimenpiteen päätettyä.</p> <p>Vakavuusluokat: lievä</p>
<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>Eläintutkimuksen rinnalla tehtävässä humanitutkimuksessa seurataan, tapahtuuko liikuntaharjoittelun vaikutuksesta suotuisia muutoksia aivojen aineenvaihdunnassa ja tulehduksessa sekä eri elinten rasvoittumisessa. Näiden muutosten solutason mekanismeja ei kuitenkaan pystytä selvittämään ilman eläinmalleista saatavia (mm. aivojen ja sisäelinten) kudostutkimuksia, joista saadaan materiaalia erilaisia molekyylibiologisia tutkimusmenetelmiä varten. Harjoitteluvaikutuksen mallintamiseksi</p>

	<p>eläinkokeet ovatkin välttämättömiä. Rottia käytetään tässä tutkimuksessa koe-eläiminä, koska niiden anatomia, fysiologia ja perimä ovat tarpeeksi lähellä ihmistä luotettavien, ihmisiin yleistettävien johtopäätösten tekemistä ajatellen.</p>
<p>2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>Aiempiin tutkimuksiin perustuvat voimalaskennat on tehty ja lihotusvaiheessa (viikot 0-12) 15 rottia per aikapiste (3 ryhmää) on todettu sopivaksi otoskooksi. Viikoilla 12-24 liikuntaintervention aikana varaudumme poistamaan noin 30% rotista, jotka eivät vapaaehtoisesti liiku liikuntaintervention aikana tai liikkuvat huomattavasti keskimääräistä enemmän, jolloin liikuntaintervention vartaan 20 rottia per aikapiste (sekä ylipainoiset että kontrollit, 8 ryhmää). Pilottikokeisiin tarvitaan lisäksi 80 rottia testaamaan euglykeemisen tasapainotuksen suoritusastetta.</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) Rotta on kokonsa vuoksi sopivin eläinmalli tutkimukseen. Verrattuna hiiriin rotalla on suuremmat sisäelimet ja elinten suurempi koko mahdollistaa luotettavien PET-kuva-analyyysien suorittamisen.</p> <p>c) Tutkimuksessa käytetään terveitä rottia sekä rottia, joille kehitetään ylipaino ja insuliiniresistenssi korkearasvaisen ruokavaliolla avulla. Sekä terveet että diabeettiset rotat on jaettu koe-ryhmiin, jotka lopetetaan eri aikapisteissä, sillä kaikkia kokeita ei voida joko käytännön tai eettisistä syistä toteuttaa yhdellä eläimellä. Esimerkiksi juoksuharjoittelun toteuttaminen sellaisilla rotilla, joille on tehty kanyylin kiinnitys ja irrotus, voisi aiheuttaa kipua reiden alueella. Kunkin aikapisteen ryhmään kuuluvat rotat lopetetaan aina PET-kuvauksen jälkeen nukutuksessa. Rotat nukutetaan euglykeemisen tasapainotuksen ja PET-tutkimusten ajaksi ja niitä ei herätetä nukutuksesta. Suurin osa verinäytteistä otetaan anestesiassa PET-kuvausten aikana. PET-tutkimuksen aikana, mittaamme veren radioaktiivisuutta Swiss Trace II -laitteella, joka kierrättää veren takaisin rottaan, jolloin veren radioaktiivisuuden mittaaminen ei vaikuta eläimen verivolyymiin. Muita PET-tutkimuksen aikaisia verinäytteitä otettaessa näytteen tilavuus pidetään niin pienenä kuin on analysoitaviin parametreihin suhteutettuna mahdollista. Rotan kipua lievennetään kipulääkkeellä.</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 29-2019

Hankkeen nimi	Telemetrinen tutkimus uusien lääkeainemolekyylien farmakologisten vaikutusten selvittämiseksi rotalla ja marsulla	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	Telemetry, turvallisuusfarmakologia, lääkeainetutkimus	
Hankkeen tarkoitus	Perustutkimus	Ei
	Translaatio- tai soveltava tutkimus	Kyllä
	Lakisääteinen käyttö ja rutiinituotanto	Kyllä
	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 avulla pyritään selvittämään uusien tutkimuksen alla olevien lääkeaineiden käyttäjäturvallisuutta. Tavoitteena on määrittää uusien lääkeaineiden vaikutuksia sydän- ja verisuonijärjestelmään sekä ruumiinlämpöön eläimellä (rotta tai marsu), joka ei ole nukutettu ja joka pääsee vapaasti liikkumaan omassa häkissään. Tämän tekee mahdolliseksi eläimeen ope- roitu telemetrialähetin.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyötyä hankkeen tuloksista)	Turvallisuusfarmakologisten tutkimusten tavoite on edistää tur- vallisten ja tehokkaiden lääkkeiden saamista markkinoille ja es- tää vaarallisten lääkekandidaattien pääsy lääkekäyttöön.	
Käytettävät eläinlajit ja eläin- määrät	Rotta 360, marsu 240 eläintä	
Ennakoidut haitat eläimille, arvi- oidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Hankkeessa suurimman haitan eläimelle aiheuttaa leikkaustoi- menpide. Tutkittavan lääkeaineen aiheuttamia haittoja ei voida täysin ennakoida, koska pääsääntöisesti tutkittavat aineet ovat uusia ja niitä on annosteltu eläimille melko vähän aiemmin. Käytettävät lääkeaineannokset eivät kuitenkaan ole erityisen korkeita. Tutkimuksen kuluessa eläimiltä voidaan ottaa veri- näytteitä. Telemetryoperoiduilla eläimillä voidaan tehdä lait- teen asentamisen jälkeen useita tutkimuksia. Kunkin tutki- muksen jälkeen pidetään vähintään viikon mittainen puhdistuma- jakso, jonka jälkeen eläimen yleiskunto arvioidaan ennen uuden tutkimuksen aloittamista. Eläimet lopetetaan viimeisen tutki- muksen päättyessä. Vakavuusluokat: kohtalainen	
3R-menettelmien soveltaminen - Application of the 3Rs		
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi	Tutkimuksella selvitetään aineen aiheuttamia vaikutuksia ve- renkiertojärjestelmälle (verenpaine, EKG) ja lämmönsäätelyjär- jestelmälle sekä vaikutuksia eläimen liikkumisaktiivisuuteen. Tutkimusmallilla on oltava riittävän kehittynyt	

<p>korvaavaa menetelmää ei voi käyttää?</p>	<p>keskushermostojärjestelmä ja elimistön säätelyjärjestelmä, jotta tutkimusta voidaan käyttää ennakoimaan lääkkeen käyttöjäturvallisuutta.</p> <p>Käytettävissä olevat tietokonemallit eivät ole riittävän kehittyneitä ennustamaan aineen systeemivaikutuksia. Uusien tutkimattomien molekyylien vaikutukset ovat erityisen haasteellisia nykyisille kehittyneillekin tietokonemalleille.</p>
<p>2. Vähentäminen - Reduction Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>Lähtökohtaisesti telemetriatutkimukset ovat voimakkaasti eläinmääriä vähentäviä tutkimuksia. Samasta eläimestä saadaan useista aikapisteistä hyvin luotettavaa dataa, eikä tutkimusta tarvitse tehdä moninkertaisella määrällä yksittäisissä aikapisteissä käytettäviä eläimiä.</p> <p>Viime aikoina tehostuneet analytiikkamenetelmät mahdollistavat pienten verinäytevolyyymien ottamisen, minkä johdosta samoille eläimille voidaan tehdä telemetriatutkimuksen yhteydessä kinetiikkatutkimus pitoisuusprofiilin selvittämiseksi. Tämä vähentää käytettävien eläinten määrän jopa puoleen ja parantaa tutkimuksen painoarvoa (kinetiikkatieto ja farmakologian tieto saadaan samasta eläimestä).</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 paljon käytetty laji telemetriatutkimuksessa ja muissa turvallisuustutkimuksissa ja siitä on kerätty paljon luotettavaa historiallista tutkimustietoa. Marsu on erityisen herkkä laji lääkeaineiden sydänvaikutuksille ja sen sydämen tietyt sähköfysiologiset ominaisuudet mallittavat erityisen hyvin ihmisen sydäntä.</p> <p>b) Telemetriatutkimuksen avulla saadaan luotettavaa tietoa eläimestä nukuttamattoman, vapaasti liikkumaan pääsevän eläimen elintärkeistä elintoiminnoista. Verrattuna mittausmenetelmiin, jossa eläin immobilisoidaan mittauksen ajaksi, telemetriatutkimus on parempi sekä tutkimuksen laadun, että eläimen hyvinvoinnin kannalta</p> <p>c) Eläin voi olla tutkimuksen aikana normaalisti omassa häkissänsä. Eläimiä voidaan pitää myös lajitovereiden seurassa silloin kun mittaus ei ole käynnissä. Kirurgisen toimenpiteen jälkeen huolehditaan kivunpoistosta.</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 30-2019

Hankkeen nimi	Kohdegeenejä munasarjasyövän hoitoon	
Hankeluvan kesto	3 vuotta	
Avainsanat	Munasarjasyöpä, HGSOE, CRISPR/Cas9	
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)	Projektin tavoitteena on validoida usean munasarjasyövän hoi- don mahdollisen kohdegeenin funktio syövän synnyssä, lääke- vasteessa ja/tai metastaasissa. Potentiaaliset kohdegeenit on valittu kliinisten näytteiden ekspressioarvojen sekä soluviljely- kokeiden perusteella.	
Hankkeesta saatava mahdollinen hyöty (kuinka tiede edistyisi, kuinka ihmiset tai eläimet voisi- vat hyöttyä hankkeen tuloksista)	Tutkimuksessa selvitetään, mitkä kliinisten näytteiden analyysin ja soluviljelykokeiden perusteella valituista kohdegeeneistä vai- kuttavat munasarjasyöpäkasvaimen lääkevasteeseen ja metas- taasiin elävissä organismeissa. Tutkimus auttaa ymmärtämään munasarjasyöpäkasvainten biologiaa ja löytämään uusia hoito- mahdollisuuksia erityisesti potilaille, jotka eivät vastaa nykyisin käytettyyn kemoterapiaan ja joiden kasvaimia ei voida koko- naan poistaa leikkauksella.	
Käytettävät eläinlajit ja eläin- määrät	Hiiri 420 eläintä	
Ennakoidut haitat eläimille, arvi- oidut vakavuusluokat, eläinten kohtalo toimenpiteen päätyttyä	Hiirille aiheutuu haittaa tuumorisolujen annosta, kasvainten kasvusta ja tutkittavien aineiden annostelusta. Sytotoksiset lääkkeet voivat aiheuttaa ripulia, painon laskua, anoreksiaa tai letargiaa. Tutkimuksen päätteeksi eläimet lopetetaan. Vakavuusluokat: kohtalainen	
3R-menettelmien soveltaminen - Application of the 3Rs		
1. Korvaaminen - Replacement Miksi eläimiä on käytettävä tässä hankkeessa ja miksi kor- vaavaa menetelmää ei voi käyt- tää?	Suuri osa tähän tutkimukseen sisältyvästä syöpäsolujen karak- terisoinnista voidaan tehdä tutkimalla soluja in vitro. Tässä hankkeessa kuvattua eläinkoetta tarvitaan kuitenkin sen tutki- miseen, miten tutkittavat kohdegeenit vaikuttavat syövän kas- vuun, metastaasiin ja lääkevasteeseen in vivo.	
2. Vähentäminen - Reduction	Suuri osa syöpäsolujen karakterisoinnista tehdään in vitro, jo- ten eläinkokeisiin voidaan valita vain lupaavimmat kohdegeenit, ja näin tarvittavien eläinten määrä on mahdollisimman	

<p>Kuinka on varmistettu, että eläimiä käytetään mahdollisimman vähän?</p>	<p>vähäinen. Pyrimme myös pitämään kokeiden välisen variabiliteetin mahdollisemman pienenä ja käyttämään minimimäärän eläimiä tarvittavan tilastollisen merkittävyyden saavuttamiseksi.</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) Ksenograftikokeissa, joissa ihmisen syöpäsoluja kasvatetaan eläimissä, tarvitaan immuunipuutteisia eläimiä. Olemassa olevat nude- ja SCID-hiirikannat ovat laajasti käytössä tämän tyyppisissä kokeissa ja ovat ominaisuuksiltaan hyvin tunnettuja, ja ovat siksi sopivimpia tähän hankkeeseen.</p> <p>b) Käytetty eläinmalli on laajasti käytössä yleisesti kiinteiden kasvainten ja erityisesti intraperitoneaalinen/intrabursaalinen antotapa erityisesti munasarjasyövän tutkimuksessa. Jälkimmäiset antotavat ovat relevantteja varsinkin munasarjasyövän metastastaasi-kontekstissa, jossa intraperitoneaalinen leviäminen on yleistä.</p> <p>c) Eläimille aiheutuva haitta on minimoitu siten, että yksittäinen hiiri osallistuu vain yhteen kokeeseen ja eläimet lopetetaan kokeen päätyttyä. Lisäksi eläinten hyvinvointia seurataan huolellisesti kokeen aikana ja voinnin huononeminen tai kasvaimen kasvu liian suureksi johtavat eläimen lopettamiseen kesken kokeen ennalta määriteltyjen kriteerien mukaisesti.</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>