

KOLMIVUOTINEN OHJELMA FICAMILLE
VUOSILLE 2014–2016:
EU-DIREKTIIVIIN ”TIETEELLISIIN TARKOITUKSIIN
KÄYTETTÄVIEN ELÄINTEN SUOJELUSTA
(2010/63/EU)” LIITTYVÄ MAA-JA
METSÄTALOUSMINISTERIÖN OHJELMA

**Ihmissolupohjaisten eläinkokeettomien testimenetelmien
kehittäminen ja niistä tiedottaminen**

SISÄLLYSLUETTELO

1. YHTEYSTIEDOT	3
2. VISIO	3
3. LAINSÄÄDÄNNÖLLINEN TAUSTA	3
3.1. ETS No. 123.....	4
3.2. Direktiivi 2010/63/EU.....	4
3.3. EU:n kosmetiikka-asetus.....	4
3.4. Kemikaaliasetus, REACH.....	5
3.5. Muussa käytössä olevien kemikaalien turvallisuustestaus.....	5
4. FICAM.....	5
4.1. Kuvaus	5
4.2. Tavoitteet	6
4.3. Kehitteillä olevat testit	7
4.4. Tutkimuksen laatu.....	7
5. OHJELMAN TAVOITTEET	7
5.1. Eläinkokeettomien testimenetelmien kehittäminen	8
5.2. Tiedotusta ja asiantuntijoiden koulutusta.....	8
6. OHJELMAN KUVAUS	9
6.1. Kehitettävien eläinkokeettomien testimenetelmien kuvatus.....	9
6.2. Ajantasainen tiedottaminen.....	11
7. MITTARIT.....	13
7.1. Eläinkokeettomien testimenetelmien kehitys.....	13
7.2. Tiedottaminen	13
8. VAIKUTUSALUEET.....	14
8.1. Eläinten määrän vähentyminen.....	14
8.2. Relevantimpaa ihmisbiologista tutkimusta	15
8.3. Kemikaaliturvallisuuden parantuminen	15
9. VAIKUTUKSET KOE-ELÄINTEN KÄYTTÖÖN.....	16
9.1. Eläinlajeittain	16
9.2. Koe-eläinmääriin.....	17
10. OHJELMAN HYÖDYT JA KÄYTÖSUUNNITELMA.....	17
11. ARVIO VAIHTOEHTOMENETELMIEN HYÖDYISTÄ / KEHITYKSESTÄ VIIMEISEN 5 VUODEN AIKANA.....	18
11.1. Toteumataulukko 10.12. 2008- 31.12. 2012/FICAM	18
11.2. Arviotaulukko 2013 /FICAM.....	18
11.3. Arviotaulukko 2014/FICAM.....	18
11.4. Arviotaulukko 2015 /FICAM.....	19
11.5. Arviotaulukko 2016/FICAM.....	19
12. KUSTANNUSTAULUKKO 2014 -2016.....	20
10.1. Eläinkokeettomien testimenetelmien kehittäminen	20
10.2. Ajantasainen tiedotus	20
10.3. Ohjelman kokonaishinta	20

1. YHTEYSTIEDOT

Tampereen yliopisto, Kalevantie 4, 33100 Tampere

Puhelin: 03 355111

Yhteyshenkilö: Tuula Heinonen, tuula.heinonen@uta.fi, +358 505749705

2. VISIO

Eläinkokeita käyttävä tutkijayhteisö siirtyy käyttämään ihmisolupohjaisia menetelmiä eläinkokeiden korvaajina aina kun se on mahdollista. Tämä toteutetaan kehittämällä validoituja ihmisolupohjaisia menetelmiä eläinkokeiden korvaamiseksi sekä sovelletussa ja mekanismitutkimuksessa että perustutkimuksessa, tiedottamalla eläinkokeettomista testimenetelmistä sekä niiden eduista, puutteista ja sovellettavuudesta eläinkokeisiin verrattuna ja kouluttamalla osaajia. Koe-eläinten määrä kääntyy Suomessa laskuun.

3. LAINSÄÄDÄNNÖLLINEN TAUSTA

EU-komissio edellyttää jäsenmailta eläinsuojelun edistämistä velvoittamalla jäsenmaat tukemaan eläinkokeettomien testimenetelmien kehittämistä validoiduiksi rutiinitesteiksi, testeihin liittyvää tiedon jakamista ja edistämään menetelmien implementointia sekä niiden saattamista validoiduiksi viranomaisten hyväksymiksi menetelmiksi PARERE-toiminnan kautta. Näiden toimenpiteiden avulla pyritään korvaamaan eläinkokeet eläinkokeettomilla menetelmillä sekä sovelletussa että perustutkimuksessa ja opetuksessa. Huolimatta siitä, että useat säädökset kuten REACH (**R**egistration, **E**valuation, **A**uthorisation and **R**estriction of **C**hemical substances) ja biosidi-direktiivi edellyttävät eläinkokeettomien testien käyttöä aina kun se on mahdollista ja että kosmetiikka-asetus kieltää eläinkokeiden käytön kosmetiikan testauksessa, eläinkokeeton testaus ei ole tänä päivänä mahdollista. Päinvastoin koe-eläinten määrä pikemminkin kasvaa. Syitä ovat validoitujen eläinkokeettomien testimenetelmien puute, vähäinen rahallinen panostus, tiedon ja arvostuksen puute. Validoituja eläinkokeettomia testimenetelmiä on vain muutama ja tutkimus ja testaus onkin mahdollista pääosiltaan vain eläinkokein mikäli lainsäädäntö sallii eläinkokeet.

Koe-eläinten suojelussa on nähty tärkeimmäksi ja tieteellisesti mahdolliseksi lopettaa kokonaan sellaiset eläinkokeet, joilla tutkitaan vaikutuksia ihmiseen, tuomalla vähintäänkin yhtä luotettavia ihmistä mallintavia eläinkokeettomia testimenetelmiä tutkijoiden ja testaajien käyttöön.

Eläinkokeista pyritään ensisijaisesti korvaamaan ne, joista aiheutuu eniten eläimelle haittaa ja joissa

käytetään suuria eläinmääriä. Esimerkiksi eläinlääketutkimuksessa ei ole asiallista korvata eläinkokeita ihmisolupohjaisilla malleilla. Jotta koe-eläinten suojeleminen toteutuisi, EU:n lainsäätäjät ovat asettaneet velvoitteita jäsenmaille ja kirjanneet uuden koe-eläindirektiivin tavoitteet avainasetuksiin ja säännöksiin.

3.1. ETS No. 123

Eurooppalainen yleissopimus kokeellisiin ja muihin tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien selkärankaisten eläinten suojelemiseksi (European convention for protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (ETS No. 123)) edellyttää, että jäsenvaltiot edistävät koe-eläimille vaihtoehtoisten menetelmien tutkimusta ja käyttöönottoa.

3.2. Direktiivi 2010/63/EU

EU:n direktiivi (2010/63/EU) ”Tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien eläinten suojelusta” (jäljempänä ”uusi koe-eläindirektiivi”) lisää viranomaisten velvollisuuksia ja toiminnan tarvetta. 3R-periaate on noussut direktiivissä aikaisempaa voimakkaammin esille. Uuden koe-eläindirektiivin lopullisena tavoitteena on eläinkokeiden korvaaminen eläinkokeettomilla testimenetelmillä sekä opetuksessa että tutkimuksessa. Uusi koe-eläindirektiivi edellyttää, että jäsenvaltiot osallistuvat eläinkokeille vaihtoehtoisten menetelmien kehittämiseen ja validoimiseen, avustavat komissiota validointiin sopivien referenssilaboratorioiden nimeämisessä ja nimeävät PARERE-henkilön (**P**reliminary **A**ssessment of **RE**gulatory **RE**levance,). Uusi koe-eläindirektiivi edellyttää myös, että jokainen eläimiä käyttävä tutkimushanke arvioidaan ennen luvan myöntämistä ja osalle hankkeista tehdään takautuva arviointi tutkimuksen jälkeen. Tärkeänä osana arviointia on selvitys siitä voidaanko tutkimus tehdä eläinkokeettomasti.

3.3. EU:n kosmetiikka-asetus

EU:n kosmetiikka-asetuksesta (1223/2009) tuli 11.7.2013 alkaen sellaisenaan sovellettavaa lainsäädäntöä kaikissa EU:n jäsenvaltioissa. Kansallisia poikkeuksia ei ole. Asetus kieltää eläinkokeiden käytön lopputuotteiden ja niiden komponenttien testauksessa. Mikäli eläintestejä on käytetty asetuksessa säädettyjen aikarajojen jälkeen, tuotetta ei saa markkinoida EU:ssa. Kosmetiikkalainsäädännön periaate on, että markkinoilla on vain turvallisia tuotteita ja vastuu kosmeettisen valmisteen määräystenmukaisuudesta ja turvallisuudesta on toiminnanharjoittajilla eli valmistajilla, EU-maahantuojilla ja jakelijoilla.

3.4. Kemikaaliasetus, REACH

Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1907/2006 kemikaalien rekisteröinnistä, arvioinnista, lupamenettelyistä ja rajoituksista (REACH, **R**egistration, **E**valuation, **A**uthorisation and **R**estriction of **C**hemicals), edellyttää validoitujen eläinkokeettomien testimenetelmien käyttöä kemikaalien turvallisuustestauksissa aina kun se on mahdollista.

3.5. Muussa käytössä olevien kemikaalien turvallisuustestaus

Myös muiden kemiallisia yhdisteitä sisältävien tuotteiden tai raaka-aineiden turvallisuus on varmistettava. Näitä ovat biosidit, elintarvikkeiden lisäaineet, säilöntäaineet, pakkausmateriaalit, maatalouskemikaalit sekä ihmis- ja eläinlääkkeet. Vaihtoehtoisten testimenetelmien puuttuessa turvallisuus joudutaan tutkimaan pääosin eläinkokein.

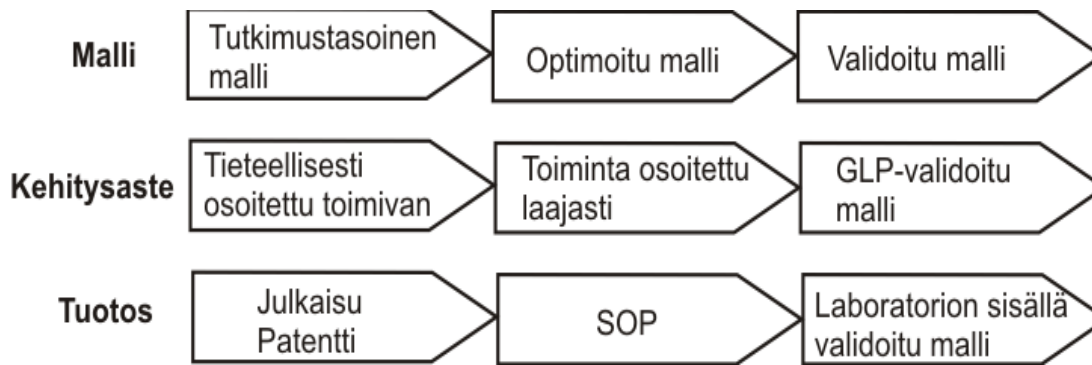
Euroopan Farmakopea (Pharmacopoeian, Ph.Eur.) liittyy lääkkeiden ja niiden raaka-aineiden ja synteessin välituotteiden laadullisiin ja määrällisiin sisältöihin. Farmakopea on laillisesti sitova. Komission asiantuntijat ovat päivittämässä monografioita uuden koe-eläindirektiivin hengen mukaiseksi. Uuden koe-eläindirektiivin tavoitteen mukaan eläinkokeita tulee välttää aina kun se on mahdollista ja turvallisuus tulee varmistaa eläinkokeettomilla testeillä aina kun niitä on luotettavina saatavilla.

4. FICAM

4.1. Kuvaus

FICAM (The Finnish Centre for Alternative Methods) on eläintestien ja vaihtoehtoisten eläinkokeettomien testimenetelmien sekä regulatooritoksikologian asiantuntijakeskus ja GLP (Good Laboratory Practise)-tason laboratorio, joka on keskittynyt kehittämään ja validoimaan ihmissolupohjaisia kudosis- ja elinmalleja korvaamaan tai/ja täydentämään eläinkokeita. Samanlaisia keskuksia on tällä hetkellä FICAM:n lisäksi ZEBET Saksassa, ZET Itävallassa, CARDAAM Belgiassa ja CAAT-EU Saksassa. Uuden koe-eläindirektiivin velvoitteiden toteuttamiseen liittyen uusien keskustusten pystyttämishankkeita on meneillään eri jäsenmaissa mm. Tanskassa ja Ruotsissa. FICAM on EU-komission EURL-ECVAM (European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing) hyväksymä referenssilaboratorio (validaatiolaboratorio).

FICAM:issa on systemaattinen menetelmien kehittämisprosessi, mikä koostuu seuraavista osa-alueista:



Kehitettävä testi valitaan seuraavien kriteerien perusteella:

- Eläinten käytön korvaaminen (suuria eläinmääriä käyttävät eläinkokeet)
- Eläinkokeesta eläimelle aiheutunut haitta (kipu, epämiellyttävyys, emot/poikaset)
- Uusi malli (ei ole luotettavaa eläinkoetta korvaavaa mallia käytössä tähän tarkoitukseen)
- Viranomaistarve (regulatoritoksikologia, safety farmakologia)
- Teollisuuden kiinnostus (toksisuusmallit, tehomallit)
- Tutkimusyhteisöjen kiinnostus (perus- ja sovellettu tutkimus)
- FICAM:in osaaminen
- Yhteistyön kautta saatu osaaminen

4.2. Tavoitteet

FICAM toimii uuden koe-eläindirektiivin tavoitteiden mukaisesti liittyen koe-eläintestien korvaamiseen eläinkokeettomilla testeillä ja koe-eläinten vähentämiseen eläintesteissä. FICAM:in tavoitteena on

- Kehittää validoituja ihmissolupohjaisia kudos- ja elinmalleja toksikologisten, tautimallitusten, perusbiologisten tutkimusten ja mekanismitutkimusten tarpeisiin perus- ja sovelletun alan tutkimusyhteisöille
- Saattaa muiden suomalaisten tahojen kehittämät tutkimusmenetelmät validoiduiksi testimenetelmiksi
- Kouluttaa osaajia
- Saattaa ajantasainen tilanne ja tulevaisuuden näkymät eläinkokeettomien menetelmien saatavuudesta, niiden luotettavuudesta ja sovellettavuudesta perustutkimuksessa ja sovelletussa tutkimuksessa sekä opetuksessa toimivien tutkimusyhteisöjen tietoisuuteen

- Lisätä Suomen kansainvälistä tunnettavuutta ja arvostusta eläinten suojelijana ja eläinkokeiden korvaajana

4.3. Kehitteillä olevat testit

Tällä hetkellä FICAM:issa on meneillään viisi testikehitysprojektia: vaskulogeneesitesti, sydänmallitesti, kehityshermotoksisuustesti, liikalihavuustesti ja rasvan tulehdustesti. Näistä tämä ohjelmakausi kattaa kahden pisimmällä olevan testin (vaskulogeneesitesti ja sydäntesti) saattamista OECD-tason rutiiniksi testimenetelmäksi.

4.4. Tutkimuksen laatu

FICAM on sertifioitu GLP-laboratorio (päättönumero 109/11.06.01/2012), joka joko tekee tutkimuksensa ja kehityksensä GLP:tä noudattaen tai sen hengessä. FICAM on EU-komission hyväksymä referenssilaboratorio EU-tasoisien in vitro-testien validoijana.

5. OHJELMAN TAVOITTEET

Tämän ohjelman tavoitteena on

- Koe-eläinten käytön vähentäminen perus- ja sovelletussa tutkimuksessa sekä opetuksessa silloin kun kyseiset testit ja tutkimukset liittyvät ihmisiin kohdistuvien vaikutusten arviointiin.
- Kehittää validoituja OECD-tason ihmissolupohjaisia tutkimusmenetelmiä korvaamaan eläinkokeita.
- Edistää muiden tutkimusryhmien kehittämien tutkimustasoisien menetelmien jatkokehittämistä OECD-tasoisiksi rutiinimenetelmiksi.
- Nostaa Suomen tutkimuksen tasoa tarjoamalla eläinkokeita paremmin ihmisen biologiaa kuvaavia tutkimus- ja testimenetelmiä.
- Vahvistaa Suomen kansainvälistä tunnettavuutta ja arvostusta eläinten suojelijana ja eläinkokeiden korvaajana ihmissolupohjaisilla testimenetelmillä.

Tämä ohjelma on linjassa Suomen hallituksen ohjelman kanssa ja siten toteuttaa sitä. Hallituksen ohjelmaan on kirjattu tavoitteeksi ”edistää eläinkokeille vaihtoehtoisten menetelmien kehittämistä, tehdä Suomesta välittävä ja menestyvä yhteiskunta, kiinnittää huomiota kemikaalien kuten nanomateriaalien ja hormoni-toimintaa häiritsevien turvallisuuteen ja kemikaalien yhteisvaikutushaittoihin ja nostaa suomalaiset maailman osaavimmaksi kansaksi”.

Ohjelman tavoitteiden toteuttaminen on kuvattu alla olevissa kohdissa.

5.1. Eläinkokeettomien testimenetelmien kehittäminen

Tavoitteena on kehittää sellaisia ihmissolupohjaisia testimenetelmiä, jotka korvaavat eläinkokeita tai vähentävät olennaisesti koe-eläinten käyttöä kemikaaliturvallisuustutkimuksissa, lääkkeiden tehotutkimuksessa, perustutkimuksessa ja opetuksessa. Testimenetelmien valintaperusteista tärkeimmät ovat:

- Eläinten käytön korvaaminen (suuria eläinmääriä käyttävät eläinkokeet)
- Eläinkokeesta eläimelle aiheutunut haitta (kipu, epämiellyttävyys, emot/poikaset)
- Uusi malli (ei ole luotettavaa eläinkoetta korvaavaa mallia käytössä tähän tarkoitukseen)

Valintaperusteet on esitetty tarkemmin kohdassa 4.1.

Tässä ohjelmassa kehitetään validoitu verisuonitesti (vaskulogeneesitesti), jota tarjotaan OECD-ohjeistoihin osaksi testipatteria, jolla tutkitaan kemikaalien vaikutuksia sikiönkehitykseen (lisääntymistoksikologia). Verisuonten kehitys on olennainen osa sikiönkehitystä sekä kohdun limakalvon kehittymisessä ja sen ylläpidossa. Esimerkiksi tunnettu teratogeeninen yhdiste, talidomidi, estää verisuonten kehitystä, mikä on oletettu syy talidomidin aiheuttamiin sikiön raajojen epämuodostumisiin. Yhden kemikaalin lisääntymistoksikologinen tutkimus eläinkokein tarvitsee noin 2400 eläintä. Lisäksi menetelmä korvaa eläinkokeita lääkekehityksen tehomallina (mm. syöpälääke-, reumalääke- ja silmälääkekehitys). FICAM:in kehittämän menetelmän on osoitettu toimivan, mutta se vaatii vielä testiolosuhteiden optimointia ja valdiointia.

Toinen ohjelmassa kehitettävä menetelmä on ihmissolupohjainen toiminnallinen sydänmalli. Sydäntoksisuuden testaus on osa kemikaalien eläinkokein tehtäviä turvallisuustutkimuksia. Lisäksi lääkekehityksessä sydänmalli voi toimia tehomallina ja mekanismitutkimuksen mallina perustutkimuksessa. Testillä korvataan koiria lääkekandidaattien sydänvaikutustesteissä ja hiiriä hiiritautimallitesteissä. Mallin pääasiallisen käytännön työn toteuttaa väitöskirjatyöntekijä jonka palkkaus ja reagenssit tulevat muusta rahoituksesta.

5.2. Tiedotusta ja asiantuntijoiden koulutusta

Tiedottamisen ja koulutuksen tavoitteena on koe-eläinten käytön vähentäminen Suomessa tuomalla sekä perustutkimuksessa että sovelletussa tutkimuksessa toimivien tutkijoiden (eläinkokeita ja

solututkimuksia tekevät) tietoisuuteen eläinkokeettomien testimenetelmien käyttöalueet, niiden mahdollisuudet, edut ja heikkoudet verrattuna vastaaviin eläinkokeisiin.

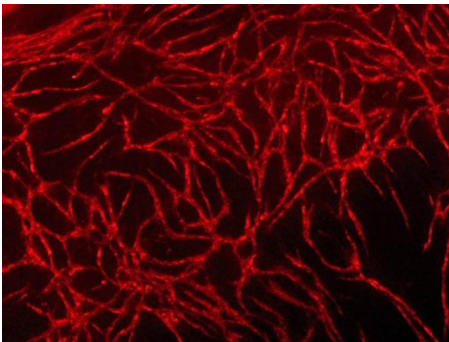
6. OHJELMAN KUVAUS

6.1. Kehitettävien eläinkokeettomien testimenetelmien kuvatus

Ohjelmassa kehitetään kaksi testiä: Vaskulogeneesitesti ja sydänmalli.

Vaskulogeneesitestin kuvaus ja käyttöalueet

Testi tulee olemaan lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa ja mekanismitutkimuksissa eläinkokeita korvaava ja vähentävä testi. Vaskulogeneesi testi pohjautuu ihmisperäisiin soluihin ja se mittaa kantasoluista tapahtuvaa verisuonten kasvua ja erilaistumista aikuisen kaltaiseksi verisuoniksi. Kemikaali voi joko lisätä tai estää erilaistumista. Tutkimukset ovat osoittaneet testin toimivaksi, mutta se vaatii vielä optimoinnin ja laboratorion sisäisen validoinnin, jotta se olisi valmis tarjottavaksi OECD-ohjeistoihin. Alla on kuva verisuonimallista, joka toteutetaan 96-kuoppaisella soluviljelylevyllä.

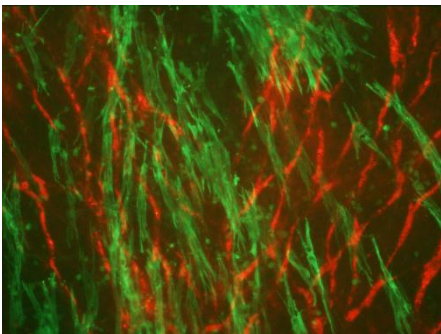


Vaskulogeneesitestin potentiaalisin käyttöalue eläinkokeiden korvaajana on lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa. Sen lisäksi, että yhden kemikaalin testaus kuluttaa noin 2400 eläintä, lisääntymistoksikologiset testit ovat eettisesti kyseenalaisimpia testejä, koska niissä lopetetaan tiineenä olevat emot ja lasketaan implantit kohdusta sekä lopetetaan vastasyntyneitä poikasia. Lisäksi voidaan antaa sikiövaiheen aikana altistuneiden poikasten kasvaa aikuisiksi ja paritella, jolloin vauriota tutkitaan kolmanteen sukupolveen. Kehitettävä vaskulogeneesitesti olisi yksi tärkeä testi tulevassa lisääntymistoksikologian testipatterissa. Testillä on jo sellaisenaan erittäin suuret mahdollisuudet olla viranomaisten vaatima skriinaustesti, joka voisi jopa riittää monien kemikaalien rekisteröintilupiin ainoana lisääntymistoksikologisena testinä (esim. teollisuuskemikaalit) ja toimia myös eläinkokeettomana testinä kosmetiikan komponenttien testauksessa. Tutkimukset ovat osoittaneet eläinkokeiden huonon ennustavuuden ja siksikin niitä

halutaan korvata ihmisolupohjaisilla eläinkokeettomilla testeillä. Kun on tutkittu ihmisille teratogeenisten yhdisteiden teratogeenisuutta hiirelle, rotalle, kanille, hamsterille, apinalle ja koiralle, on saatu vain 57%:n vastaavuus (Basketter et al.: A roadmap for the development of alternative (non-animal) methods for systemic toxicity testing-t3 report Altex 29(1); 3-91). Lisäksi testi on mahdollinen lääkekehityksessä teratogeenista potentiaalia mittaavana testinä. Tällöin se korvaisi paljon käytettyjä seepra-kaloja ja toimisi syöpälääkkeiden kehityksessä tehotestinä hiirimallien korvaajana.

Sydänmallin kuvaus ja käyttöalueet

Toinen kehitettävä testimenetelmä on ihmisolupohjainen sydänmalli. Mallissa yhdistetään verisuonimalli ja ihmisperäiset kantasoluista erilaistetut kardiomyosyytit. Mallin on osoitettu toimivan, mutta se vaatii vielä optimointia ja validointia. Mallista on hyväksytty julkaistavaksi artikkeli: Vuorenpää et. al., Novel *in vitro* cardiovascular constructs composed of vascular-like networks and cardiomyocytes. In Vitro Cellular & Developmental Biology – Animal. Alla on kuva tästä sydänmallista, jossa verisuonet ovat merkkautuneet punaiseksi ja sydänsolut vihreiksi. Sydänmalli malli rakennetaan 48-kuoppaiseen soluviljelylevyyn ja se sykkii ainakin 14 vuorokautta.



Yksi elimistön kriittisimpiä toksikologisia kohde-elimisiä on sydän. Sydäntoksisuuden testaus on osa kemikaalien eläinkokeilla tehtäviä turvallisuustutkimuksia. Lääkekehityksessä tutkittavan yhdisteen sydänvaikutusten testaus on erittäin tärkeää vaihe ennen kliiniseen vaiheeseen etenemistä. Nyt tämä tehdään koirilla, joita kuluu 12-24 koira lääkekandidaattia kohde (http://www.crackit.org.uk/crack/2013/2013_challenges/Challenge13-mpulse). Lisäksi lääkekehityksessä sydänmalli voi toimia tautimallinnuksessa ja mekanismitutkimuksen mallina perustutkimuksessa. Tautimallinnuksessa sydänmallin käyttö korvaisi hiirillä tehtäviä kokeita. Tyypillinen tautimallitutkimus tarvitsee 24 hiirtä kemikaalia (lääkekandidaattia) kohden. (http://www.crackit.org.uk/crack/2013/2013_challenges/Challenge13-mpulse). Sydänmallilla olisi

suuri merkitys myös perustutkimuksessa ja fysiologian, farmakologian ja toksikologian opetuksessa. Sydänmallista voidaan myöhemmin kehittää tautimalli korvaamalla normaalit kardiomyosyytit sairailta kardiomyosyyteillä. Tautimallit ovat eettisesti arveluttavia eläinten kärsimysten ja hyvinvoinnin kannalta.

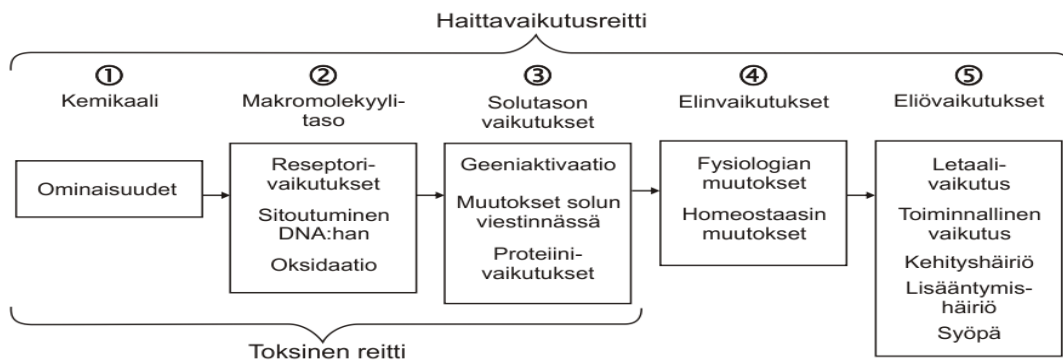
Ohjelmaan allokoitavat resurssit

Kummankaan testin toteuttamiseen ja laboratorion sisäiseen validointiin ei tarvita uusia laboratoriotiloja tai laitteita. Sen sijaan tarvitaan henkilöresurssit ja kulutustavara sekä reagenssit. Testien kehittämiseen käytetään kokenutta olemassa olevaa asiantuntijahenkilökuntaa, josta irrotetaan ohjelmaan yksi tutkija ja yksi laborantti sekä lisäksi yksi väitöskirjatyöntekijä. Ohjelmaan kuuluu tutkijan ja laborantin palkkarahoitus, tarvittavat reagenssit ja kulutustavarat. Väitöskirjatyöntekijä saa palkkansa muusta tahosta.

6.2. Ajantasainen tiedottaminen

Tärkeää koe-eläinsuojelun ja koe-eläinten määrien vähenemisen kannalta on eläinkokeettomien testien saatavuuden lisäämisen lisäksi niistä tiedottaminen. Ohjelmassa tiedotetaan sekä jo kehitetyistä että kehitteillä olevista menetelmistä ja testeistä ja myös siitä miten ja missä yhteyksissä eläinkokeettomia testimenetelmiä voidaan käyttää. Lisäksi tiedotetaan sekä toksikologisten testien että tautimallien alan kansainvälisestä kehityksestä ja kerrotaan viranomaisvaatimuksista.

Tiedottamisella on suuri merkitys sillä kemikaalien aiheuttamien vaurioiden arvioinnissa on kehittymässä aivan uusi lähestymistapa (paradigma). Ihmissolupohjaisissa solutesteissä vaikutukset arvioidaan muutoksina solun kriittisissä aineenvaihduntareiteissä (adverse outcome pathways, kuva alla) kun taas perinteisissä eläinkokeissa vaikutukset on arvioitu pääasiassa kudosten histopatologisista muutoksista (patologin arvio). Uusi tutkimusstrategia johtaa tarkempaan arviointiin ja mittaa suoria ihmisvaikutuksia.



Tiedotus tullaan kohdistamaan sekä tiedeyhteisöön (eläinkokeita ja soluviljelykokeita tekevät tutkijat), opiskelijoihin että teollisuuteen.

Tämän ohjelmakauden aikana FICAM antaa ajantasaista tiedotusta seuraavasti

- Ajantasaista päivitystä hyväksytyistä eläinkokeettomista menetelmistä ja niiden soveltuvuudesta sekä viranomaisten vaatimiin testauksiin että muihin perus- ja sovellettuihin tutkimuksiin.
- Kehityksen alla olevista eläinkokeettomista menetelmistä ja niiden soveltuvuudesta sekä viranomaisten vaatimiin testauksiin että muuhun perus- ja sovellettuun tutkimuksiin.
- Uudesta testaustavasta.
- Alan avaintietolähteistä (esimerkiksi EURL-ECVAM, OECD, ICH)
- Alan avainkokouksista ja –tapahtumista
- Alan uutisista
- Osallistamalla uuden koe-eläinlain ”tieteellisiin tai opetustarkoituksiin käytettävien eläinten suojelusta” eläinten suojelun neuvottelukunnan toimintaan

Ajantasainen tiedottaminen toteutetaan

- Yksi avoin luentosarja vuodessa (2-3 päivää)
- FICAM:in nettisivun kautta
- Erilaisten kansallisten ja kansainvälisten luentotilaisuuksien kautta

- Julkaisujen kautta
- Lehdistö- ja televisiohaastattelujen kautta

Tavoitteena on lisätä Suomen kansainvälistä tunnettavuutta ja arvostusta eläinten suojelijana ja eläinkokeiden korvaajana. Suomalainen osaaminen ja eettinen asennoituminen tuodaan esille kansainvälisissä esitelmissä, julkaisuissa ja järjestämällä kansainvälisiä kokouksia sekä toimimalla erilaisissa verkostoissa.

Muiden suomalaisten tahojen kehittämien tutkimusmenetelmien saattaminen OECD-tasoisiksi toteutetaan kannustamalla tutkijayhteisöjä, tiedottamalla prosessista ja antamalla henkilökohtaista neuvontaa liittyen validointivaatimuksiin ja hyväksymisprosessiin.

7. MITTARIT

Ohjelmalla tavoitellaan koe-eläinten määrän vähenemistä testausaloilla, joilla eläimiä käytetään suuria määriä ja jossa eläimille aiheutetaan huomattavaa haittaa. Mittareilla seurataan ohjelman vaikutusta.

7.1. Eläinkokeettomien testimenetelmien kehitys

- Testimenetelmä on saavuttanut `proof of concept`-tason. Mittarina on julkaisu.
- Testimenetelmä on optimoitu. Mittarina on vakiotoimintaohje, SOP.
- Testimenetelmä on validoitu laboratorion sisällä. Mittarina on raportti.
- Testimenetelmä hyväksytään kansainväliseen validointiin (ECVAM tai OECD). Mittarina ovat:
 - Validointiin hyväksyntä
 - ECVAM-hyväksytty validoitu menetelmä
 - OECD-tason menetelmä
- Koe-eläinten määrän väheneminen kansallisella tasolla. Mittarit perustuvat sektorianalyysiin.

7.2. Tiedottaminen

- Kansallisten luentojen määrä
- Kansainvälisten luentojen määrä
- Lehdistötiedotteiden määrä
- Radio-, tv- ja lehdistöhaastattelujen määrä
- Järjestettyjen kokousten ja seminaarien määrä
- Julkaistujen artikkeleiden määrä (kansalliset ja kansainväliset; yleistajuiset ja tieteelliset)

- Nettisivun kävijämäärä
- Henkilökohtaisten kansallisten tapaamisten määrä

8. VAIKUTUSALUEET

8.1. Eläinten määrän vähentyminen

FICAM:issa kehitetyt menetelmät vähentävät eläinten käyttöä sekä Suomessa että globaalisti.

Vaskulogeneesitesti on tarkoitettu osaksi OECD-tason lisääntymis- ja kehitystoksikologista testipatteria. Yhden kemikaalin testaus tarvitsee 2400 eläintä. Tällaiset testit tulee tehdä useimmille kemikaaleille: lääkkeet, biosidit, teollisuuskemikaalit (korkeimmalla tonnluvulla). Suomessa ei tyypillisesti tehdä kehitystoksikologisia viranomaisdokumentaatioon liitettäviä eläinkokeita, mutta suomalaiset alalla toimivat yhtiöt ostavat kyseiset testit Suomen ulkopuolelta. Vaskulogeneesitesti ja olemassa oleva verisuonitesti ovat myös tärkeä lääkeaineiden (syöpä-, reuma- ja silmlääkkeet) tuotekehityksessä ja perustutkimuksen mekanismitutkimuksessa korvaamaan niin kutsuttuja tehotutkimuseläinmalleja. Potentiaalinen vaikutus kohdistuu pääasiassa jyrksijöihin, joita Suomessa käytetään tällä alueella noin 16 000 eläintä vuodessa. Arviotaulukon (kohta 11.4) eläinmäärä on yhden suomalaisen tutkimusryhmän arvion eläinten määrän vähenemisestä heidän tutkimusryhmässään kun he ovat hyödyntäneet vaskulogeneesimallia ennen eläinkoetta alustavan vaikutuksen arvioinnissa ja eläinkokeen jälkeen mekanismitutkimuksissa. Eläinkoetta käytettäisiin tällöin solumallissa saadun löydöksen varmistamiseen. Vuosittaisesta käytetystä koe-eläinmäärästä vaskulogeneesimalli korvaisi alussa 25%, mutta myöhemmin voisi korvata huomattavan osan eläinkokeista.

Sydänmallilla on myös potentiaalia olla OECD-ohjeistojen tasoinen testi mitattaessa sydänvaikutuksia (mm. QT-aika, rytmihäiriöt). Sillä on suora vähentävä vaikutus koirien määriin, joita käytetään tällä hetkellä lääkekandidaattien skriinauksessa. Yhden tutkittava aine testaus tarvitsee tyypillisesti 12-24 koiraa. Kehitteillä olevalla ihmissolupohjaisella sydänmallilla voidaan korvata hiirisydäntautimalleja. Tyypillinen tautimalli tarvitsee 24 hiirtä tutkittavaa ainetta kohti. (http://www.crackit.org.uk/crack/2013/2013_challenges/Challenge13-Inpulse).

Tiedon tehokas välittäminen olemassa olevista menetelmistä ja niiden soveltavuudesta eläinkokeiden korvaajina sekä käytännön suorituksen neuvominen lisää eläinkokeettomien testien käyttöä teollisuuden lisäksi perustutkimuksessa sisältäen toksikologiset tutkimukset, tautimallit ja perusbiologisen tutkimuksen ja opetuksen. Tämä kohdistuu Suomessa käytettyihin eläinmääriin kokonaisuudessaan, mutta ennen kaikkea jyrksijöihin, koiriin, kaneihin, sikoihin ja seeprakaloihin, joita käytetään yhteensä noin 176 000 eläintä vuodessa. FICAM:in edustaja on sekä koe-

eläinlautakunnassa että tieteellisessä neuvottelukunnassa, joiden kautta eläinmäärien oletetaan vähenevän ainakin siten, että annosvalinta eläinkokeeseen pyritään tekemään aina kun se on mahdollista soluviljelmillä.

8.2. Relevantimpaa ihmisbiologista tutkimusta

Julkaistun kirjallisuuden mukaan suurin ongelma eläinkokeissa on se, että eläinten biologia on erilainen kuin ihmisbiologia. Tämä tarkoittaa sitä, että eläimet mallintavat ihmisvaikutuksia kemikaalien haittoja arvioitaessa erittäin huonosti (keskimäärin 50%) (esim. Basketter et al.: A roadmap for the development of alternative (non-animal) methods for systemic toxicity testing-t3 report *Altex* 29(1); 3-91). Tämä koskee myös hiiritautimalleja (Seok et al., *PNAS*; <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1222878110>). Eläinkokein saatu tieto johtaa vääristyneeseen tietoon ihmisbiologisista vaikutuksista ja reiteistä. Erittäin selvästi tämä näkyy lääkekehityksen huonona onnistumisena; yli 90% keksimisvaiheen läpäisseistä lääkekandidaateista kaatuu jossain kliinisessä vaiheessa. (esimerkiksi Arrowsmith and Miller *Nature Reviews Drug Discovery* Volume: 12, Page: 569: (2013)).

Luomalla Suomeen vahva osaaminen saadaan aikaan parempaa tiedettä ja tutkimustuloksia, mikä johtaa kiistatta parempiin ja turvallisempiin tuotteisiin ja parempaan ihmisen elinympäristöön. Tämä on hyvin linjassa nykyisen hallitusohjelman kanssa.

8.3. Kemikaaliturvallisuuden parantuminen

FICAM:in ja muidenkin tutkimusyhteisöjen kehittämät biolääketieteelliset ja toksikologiset turvallisuustestimallit pyritään pohjaamaan ihmisoluihin. Tiedon luotettavuus lisääntyy nykyiseen eläinbiologiaan pohjautuvaan tietoon verrattuna, kun arvioidaan vaikutuksia suoraan ihmiseen. Käänteisesti katsottuna lääkkeiden kohdalla monet ihmiselle turvalliset lääkkeet ovat voineet pysähtyä keksimisvaiheeseen, koska turvallisuus- ja tehotestaus on pohjautunut eläinbiologiaan ihmisbiologian sijasta. Eläinkokeettomat menetelmät mahdollistavat myös seosten ja ympäristönäytteiden tutkimisen. Tämä ei ole käytännössä mahdollista eläinkokeilla, koska tutkimiseen tarvittaisiin huomattava määrä koe-eläimiä ja runsaasti aikaa. Käyttökemikaalit ovat usein seoksia, mistä syystä on isoja paineita erilaisten seosten toksikologisiin tutkimuksiin. Lisäksi ihmisolupohjaisilla testeillä voidaan tutkia nanopartikkeleiden vaikutuksia ihmisessä. Nanopartikkeleita ei ole mahdollista juurikaan tutkia eläintestein. FICAM on mukana eräiden nanopartikkeleiden haittavaikutuksia tutkivassa EU-projektissa (NanoValid-projekti). Testaukset

solu- ja kudasmalleilla voidaan automatisoida ja siten testauskapasiteetti on käytännössä rajaton. EU-komissio on arvioinut, että tällä hetkellä markkinoilla olevista teollisuuskemikaaleista 90 %:sta puuttuu REACH:in edellyttämä tietovaatimus ainakin osittain. Tarvittavan tiedon saamiseksi tarvitaan suuren kapasiteetin omaavia ihmissolupohjaisia tutkimusmalleja korvaamaan eläinkokeita.

9. VAIKUTUKSET KOE-ELÄINTEN KÄYTTÖÖN

9.1. Eläinlajeittain

Ohjelmaan kuuluva vaskulogeneesimalli korvaa koe-eläinten käytössä jyrksijöistä, ennen kaikkea hiiriä (perusbiologia, tautimallit) ja rottia. Erittäin todennäköisesti malli korvaa myös seeprakalojen ja muiden eläinten käytön perustutkimuksessa.

Ohjelmaan kuuluva sydänmalli korvaa koiria lääkekehityksessä ja perustutkimuksissa sekä hiiriä tautimalleissa.

Yleensä ottaen eläinkokeettomat ihmissolupohjaisilla kudokset/elinmalleilla uskotaan tulevaisuudessa pystyttävän korvaamaan kaikki ne eläinkokeet, joiden avulla on tarkoitus arvioida yhdisteiden biologisia ja/tai toksisia vaikutusta ihmiseen. Jo tällä hetkellä käytössä olevilla ja pitkälle kehittyneillä ihmissolupohjaisilla eläinkokeettomilla testeillä voidaan korvata ja tullaan korvaamaan rotta-, hiiri-, minikoira-, minisika-, hamsteri-, marsu-, kani- ja apinakokeita. Eläinkokeettomista menetelmistä tiedottaminen ja käyttäjien ohjeistaminen lisäävät niiden käyttöä. Tavoitteena on päästä lähes kokonaan pois eläinkokeista, joilla tutkitaan kemikaalien ja niiden seosten ja monessa tapauksessa myös biologisten yhdisteiden ja ympäristönäytteiden toksisia, farmakologisia ja perusbiologisia vaikutuksia ihmisiin.

Tutkimukset tullaan tekemään ihmissolupohjaisilla kudokset- ja elinmalleilla. Tämä on sekä EU:n, USA:n (EPA, FDA) että OECD:n tavoite. OECD on hiljattain julkaissut ohjeen uudesta testausstrategiasta, joka edellyttää ihmisen biologiaa mallintavien kudokset- ja elinmallien sekä portaittaisen testauksen käyttöä. Toksisuuden arviointi pohjautuu muutoksiin solutasolla kriittisissä haittavaikutusreiteissä (adverse outcome pathway, AOP) (OECD. Report of the Workshop on Using Mechanistic Information in Forming Chemical Categories. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 138. ENV/JM/MONO(2011)8, 2011 ja OECD Guidelines for Testing Chemicals. Full list of test guidelines 2012).

<http://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm>).

9.2. Koe-eläinmääriin

Suomessa käytettiin 178 212 koe-eläintä vuonna 2012, joista hiiriä 67758, rottia 30568, koiria 3276, sikoja 1124 ja kaloja 65393. Tämä ohjelma kohdistuu pääasiassa hiiriin, rottiin, koiriin ja kaloihin, joita käytetään sekä perusbiologisessa tutkimuksessa, tautimallitutkimuksessa että toksikologisessa tutkimuksessa. Ohjelman vaikutus näkyy kunkin eläinkokeita korvaavan testin kohdalla sen jälkeen kun testi on kehitetty ainakin julkaisutasolle. Eläinten käyttö vähenee lyhyellä aikavälillä eläinkokeettomista menetelmistä ja niiden käytettävyydestä saatavan tiedon lisääntymisen kautta, josta johtuen tutkijat ottavat eläinkokeettomat menetelmät joko esikokeiksi ennen eläinkoetta, mekanismitutkimuksiin eläinkoelöydösten jälkeen tai korvaavaksi kokeeksi. Koe-eläinten määrän vähenemisen on oletettavaa näkyvän tilastotasolla vasta pitemmällä aikavälillä, sillä eteenkin hiiritautimallien kehittäminen ja käyttö lisääntyy.

10. OHJELMAN HYÖDYT JA KÄYTÖSUUNNITELMA

Ohjelma mahdollistaa

- Käytännön henkilöresurssit, reagenssit ja kulutustavaran vaskulogeenitestin kehittämiseen validoiduksi testiksi. Vaskulogeenitestillä on mahdollista korvata eläinkokeita, joilla tutkitaan sikiövaurioita ja eläinkokeita perusbiologisessa mekanismi- ja lääketutkimuksessa korvaamaan jyrksijöitä ja kaloja. Ohjelman avulla palkataan ½-tutkija ja laborantti testimenetelmän kehitykseen ja voalidoimiseen.
- Käytännön resurssit sydänmallin kehittämiseen validoiduksi malliksi. Sydänmallilla on mahdollista korvata koiria lääke- ja perusbiologisissa tutkimuksissa sekä hiiriä tautimallien osana. Ohjelmalla palkataan ½-tutkija. Muuta kautta tulevat muut tarvittavat henkilöresurssit.
- Käytännön henkilöresurssit eläinkokeita korvaavien menetelmistä tiedottamiseen, kouluttamiseen, tutkijoiden auttamiseen sekä muiden kansallisten tutkijaryhmien kanssa verkostoitumiseen. Ohjelma myös edistää mahdollisesti muissa tutkijaryhmissä kehitettyjen tutkimusasteisten menetelmien validointia laajemmin käytettäviksi testeiksi..
- Henkilöresurssit nettisivun (www.ficam.fi) ajantasaistamiseen ja kehittämiseen, luentojen pitämiseen ja muuhun tiedottamiseen.

11. ARVIO VAIHTOEHTOMENETELMIEN HYÖDYISTÄ / KEHITYKSESTÄ VIIMEISEN 5 VUODEN AIKANA

11.1. Toteumataulukko 10.12. 2008- 31.12. 2012/FICAM

Menetelmä	Vaikutusalue	Koe-eläin	Tutkimus- tasolla	Optimoidut testit	Validoidut testit	Tiedotus
angiogeneesitesti	lääkekehitys, perustutkimus	rotta, hiiri, koira, seeprakala, kana	0	yksi	yksi	3 julkaisua, useita esitelmiä kansainvälisissä kokouksissa, julkaisu lähetetty, useita postereita kansallisissa ja kansainvälisissä kokouksissa. Tutkimusyhteistyötä lääketeollisuuden kanssa
sydänmallitesti	lääkekehitys, perustutkimus	rotta koira marsu	1	0	0	esitelmiä kansainvälisissä ja kansallisissa kokouksissa, julkaisu lähetetty. Useita postereita kansallisissa ja kansainvälisissä kokouksissa
kehityshermotoks isuustesti	toksikologia perustutkimus	rotta	1	0	0	
liikalihavuustesti	lääkekehitys, toksikologia, perustutkimus	hiiri, rotta	1	0	0	
rasvan tulehdustesti	lääkekehitys perustutkimus	hiiri, rotta, sika	1			

11.2. Arviotaulukko 2013 /FICAM

Menetelmä	Vaikutusalue	Koe-eläin	Tutkimus- tasolla	Optimoidut testit	Validoidut testit	Tiedotus	Vaikutus eläin määriin
vaskulogeneesitesti	toksikologia, perustutkimus	hiiri rotta kani kana seeprakala	1/2	0	0		0
sydänmallitesti	lääkekehitys, perustutkimus	rotta koira marsu	1	0	0	esitelmiä kansainvälisissä ja kansallisissa kokouksissa, julkaisu lähetetty. Useita postereita kansallisissa ja kansainvälisissä kokouksissa	0

11.3. Arviotaulukko 2014/FICAM

Menetelmä	Vaikutusalue	Koe-eläin	Tutkimus- tasolla	Optimoidut testit	Validoidut testit	Tiedotus	Vaikutus eläin määriin
vaskulogeneesitesti	toksikologia, perustutkimus	rotta hiiri kani seeprakala kana	1	0	0		0

sydänmallitesti	lääkekehitys, perustutkimus	rotta koira marsu	1	0	0	1 julkaisu, esitelmää kansainvälisissä ja kansallisissa kokouksissa, julkaisu lähetetty. Useita postereita kansallisissa ja kansainvälisissä kokouksissa	0
-----------------	--------------------------------	-------------------------	---	---	---	--	---

11.4. Arviotaulukko 2015 /FICAM

Menetelmä	Vaikutusalue	Koe-eläin	Tutkimus- tasolla	Optimoidut testit	Validoidut testit	Tiedotus	Vaikutus eläin määriin
vaskulogeneesitesti	toksikologia, perustutkimus	rotta hiiri koira seeprakala kana	0	1	0	1 julkaisu, esitelmää kansainvälisissä kokouksissa, julkaisu lähetetty, useita postereita kansallisissa ja kansainvälisissä kokouksissa.	150 ¹⁾
sydänmallitesti	lääkekehitys, perustutkimus	rotta koira marsu	0	1	0	1 julkaisu, esitelmää kansainvälisissä ja kansallisissa kokouksissa, julkaisu lähetetty. Useita postereita kansallisissa ja kansainvälisissä kokouksissa	0

11.5. Arviotaulukko 2016/FICAM

Menetelmä	Vaikutusalue	Koe-eläin	Tutkimus- tasolla	Optimoidut testit	Validoidut testit	Tiedotus	Vaikutus eläin määriin
vaskulogeneesitesti	toksikologia, perustutkimus	rotta hiiri koira seeprakala kana	0	0	1	1 julkaisu, esitelmää kansainvälisissä kokouksissa, julkaisu lähetetty, useita postereita kansallisissa ja kansainvälisissä kokouksissa.	250
sydänmallitesti	lääkekehitys, perustutkimus	rotta koira marsu	0	1	0	2 julkaisu, esitelmää kansainvälisissä ja kansallisissa kokouksissa, julkaisu lähetetty. Useita postereita kansallisissa ja kansainvälisissä kokouksissa	100

- 1) Eläinmäärä on yhden Suomalaisen tutkimusryhmän arvio eläinten määrän vähenemisestä heidän tutkimusryhmässään kun he ovat hyödyntäneet vaskulogeneesimallia ennen eläinkoetta alustavan vaikutuksen arvioinnissa ja eläinkokeen jälkeen mekanismitutkimuksissa. Myöhemmin solumalli voisi korvata huomattavan osan eläinkokeista.

12. KUSTANNUSTAULUKKO 2014 -2016

10.1. Eläinkokeettomien testimenetelmien kehittäminen

Ohjelmassa palkataan senioritutkija, joka toimii vastuullisena tutkijana sekä vaskulogeneesimallissa että sydänmallissa. Lisäksi palkataan laborantti. Ohjelma kattaa myös materiaalikuluja (solut, reagenssit, biomateriaalit, testilevyt). FICAM vastaa muiden resurssien, tilojen ja laiteiden kustannuksista.

	2014	2015	2016
palkka (yht.)	61 335	62 640	62 640
henkilösivukustannus 55 %	33 734	34 452	34 452
yleiskustannus 98 %	93 168	95 150	95 150
materiaalikulut	20 000	20 000	20 000
yhteensä	208 237	212 242	212 242

10.2. Ajantasainen tiedotus

Ajantasaista tiedotusta varten on tällä ohjelmakaudella varattu henkilöresursseina professori ja dosenttitason henkilöt tiedottamiseen ja kouluttamiseen sekä nettisivun sisällön ylläpitämiseen ja kansalliseen ja kansainvälisiin matkoihin, mm. kokouksiin EURL-ECVAM:ssa.

	2014	2015	2016
palkka (yht.)	22 320	22 320	22 320
henkilösivukustannus 55 %	12 276	12 276	12 276
yleiskustannus 98 %	33 904	33 904	33 904
materiaalikulut	0	0	0
matkat	7 000	7 000	7 000
yhteensä	75 500	75 500	75 500

10.3. Ohjelman kokonaishinta

	2014	2015	2016	Yhteensä
palkat	83 655	84 960	84 960	253 575
henkilösivukustannus 55%	46 010	46 728	46 728	139 466
yleiskustannus 98%	127 072	129 054	129 054	385 180
reagenssi ja materiaalikulut	20 000	20 000	20 000	60 000
matkat	7 000	7 000	7 000	21 000
yhteensä	283 737	287 742	287 742	859 221