



# Loomkatsete 2018. aasta mittetehnilised kokkuvõtted, juuni–detsember

## Sisukord

1. Ketamiini kroonilise manustamise mõju kaardistamine aju metaboolsele aktiivsusele .....	2
2. Kreatiini puudulikkusega hiired: Muutused lihaste energetikas ja südamefunktsioonis .....	3
3. Definitive Surgical Trauma Care (Traumahaige kirurgiline käsitus).....	5
4. Uute rekombinantsete GLP1 analoogide kasutamine diabeedi vastases geeniteraapias .....	7
5. Polükloonsete ja monokloonste antikehade arendamine .....	9
6. In Vivo elektroporatsiooni ja VLP tehnoloogia kasutamine kanade immuniseerimiseks .....	10
7. Uudse mudelsüsteemi loomine uurimaks vähiravimite mõju munasarjade funktsioonile .....	12

## 1. Ketamiini kroonilise manustamise mõju kaardistamine aju metaboolsele aktiivsusele

Loomkatseprojekti kokkuvõttev nimetus	KETAMIINI AJU METABOOLSELE AKTIIVSUSELE MÕJU KAARDISTAMINE UUDSUSEGA KOHANEVA KÄITUMISE STRATEEGIAE NEUROKEEMILINE ISELOOMUSTAMISE RAAMES	
Loomkatseprojekti kestus	25.06.2018 – 25.06.2021	
Loomkatseprojekti iseloomustavad märksõnad (maksimaalselt 5)	Neurokeemilised muutused, käitumiskatse, depressioon, ravi, Wistar rott	
Loomkatseprojekti läbiviimise eesmärk loomakaitseseaduse § 35 kohaselt	Alusuuring	Jah
	Rakendusuuring	Ei
	Õiguslike nõuete täitmisega seotud kasutus ja tavapärase tootmine (s.o loomakaitseseaduse § 35 punktides 2–4 nimetatud eesmärgil ravimite, toidu ning muude ainete ja toodete arendamine ja tootmine ning nende kvaliteedi, tõhususe ja ohutuse kontroll)	Ei
	Loodusliku keskkonna kaitsmine inimese või looma heaolu või tervise huvides	Ei
	Uuring, mille eesmärk on loomaliigi säilitamine	Ei
	Kõrghariduse või kutsehariduse omandamine või täienduskoolitus	Ei
	Kohtuekspertiisi uuring	Ei
	Loomakaitseseaduse §-s 35 loetletud lubatud eesmärgil selliste väljakujunenud liini geneetiliselt muundatud loomade kolooniate säilitamine, keda ei kasutata muudes katsetes	Ei
Kirjeldage loomkatseprojektiga saavutada soovitavaid tulemusi (nt teadusalaste probleemide lahendamise)	Projekti eesmärk on iseloomustada neurokeemilisi molekulaarseid regulatsioone depressiooni haigusmehhanismides. On näidatud, et ketamiin toimib antidepressandina. Eesmärgiks on uurida selle mõju rottide käitumisele, kaardistada selle metabolismi ajus ning seeläbi välja selgitada ketamiini antidepressiivse toime olemust. Pikemas perspektiivis aitavad uuringud välja töötada uusi depressiooniravimeid.	
Milline on selle loomkatseprojekti võimalik kasu (kuidas see edendab teadust või kuidas inimesed või loomad loomkatseprojektist kasu saavad)?	Traditsiooniliselt on depressioonivastaste ravimite puuduseks on nende aeglane toime. On näidatud, et glutamaadisüsteemi edasine uurimine omab suurt väärtust uute ravistrateegiade väljatöötamiseks, potentsiaalne märklaud tõhusate kiire toimega ravimite väljatöötamiseks. Kavandatud uuringud aitavad kaasa nii depressiooni kui uudsusega kohaneva käitumise neuraalsete alusmehhanismide väljaselgitamisele, võimaldavad pakkuda uusi uurimissuundi inimuuringutes, ning pakkuda välja uusi sihtmärke ravimiarenduses. Uuringute tulemused publitseeritakse rahvusvahelistes eelretsenseeritavates ajakirjades ning esitletakse kohalikel ning rahvusvahelistel teaduskonverentsidel.	
Milliseid loomaliike ja kui palju loomi (ligikaudu) kavatakse kasutada?	Kasutatakse mõlemast soost Wistar liini rotte. Kolme aasta jooksul planeeritakse kasutada kuni 74 looma.	
Millised on katseloomadel rakendatavad menetlused ja nende eeldatav kahju loomadele? Milline on loomkatse tõenäoline/eeldatav	Täiskasvanud rotid (vanuses 2-3 kuud) jaotatakse gruppidesse iseloomuliku uudistava käitumise järgi, loomadele süstitakse kõhuõõnde ketamiini lahust väikeses annuses, osades katsetes kroonilise manustamisega kümne järjestiku päeva jooksul, osades katsetes ühekordse süstina. Kõhuõõnde süstimine toob loomale lühiajalist stressi ja minimaalset lühiajalist valu.	

raskusaste ja katseloomade saatus pärast loomkatseprojekti lõppu?	Kõik loomad hukatakse katse lõpus humaanselt üldnarkoosis dekapiteerimise teel, kuna see meetod lubab koguda ajuproovid, säilitades nende kvaliteeti, mis on kriitiline hilisemaks testimiseks laboris ning usaldusväärse tulemuse saamiseks. Loomkatsed klassifitseeruvad raskusastmelt 'leebe' vastavalt Euroopa Parlamendi ja Nõukogu Direktiivile 2010/63/EL.
<b>Loomkatseprojekti vastavus loomkatse asendamise, vähendamise ja täiustamise nõudele</b>	
<b>1. Asendamine</b> Selgitage, miks on vaja kasutada elusloomi ja miks ei saa valida loomkatse asemel teaduslikult rahuldavat meetodit või katsestrateegiat, milles elusloomi ei kasutata	Loomkatsed on depressiooniga seotud seisundite aju neurokeemia uuringute asendamatu osa. Neurokeemilisi erinevuseid ajus ei ole võimalik mõõta katseklaasi katsetes ning samuti ei ole võimalik hinnata terapeutiliste ainete mõju sümptomaatikale ilma katseloomi kasutamata. Seega katseloomade kasutamine on antud uuringu vältimatu osa.
<b>2. Vähendamine</b> Selgitage, kuidas vähendatakse loomkatseprojekti kasutatavate katseloomade arvu miinimumini, ilma seejuures loomkatse eesmärke kahjustamata	Iga roti ajust kasutatakse võimalikult palju uurimismaterjali, et elusorganismist eraldatud materjalist uuringute jaoks kasutatavate katseloomade arvu viia statistilise usaldusväärsuse jaoks vajaliku miinimumini vastavalt kolm R printsiibile. Kõik menetlused viiakse läbi kogunud personali poolt ning kogutud ajud analüüsitakse laboris tagades proovide maksimaalset kasutamist.
<b>3. Täiustamine</b> Selgitage loomaliigi valikut: mille pooldest on kasutatav loomaliik kõige sobivam, pidades silmas loomkatse eesmärke. Selgitage, kuidas täiustatakse katseloomade pidamis- ja hooldamistingimusi ning loomkatses kasutatavaid meetodeid, kõrvaldades katseloomadele põhjustatava võimaliku valu, kannatused, stressi või püsivad kahjustused või vähendades neid miinimumini.	Wistar liini rotid on kasutatavad neuroteaduses mudelloomadena aastakümneid. Muutused looma käitumises kajastavad muutusi biokeemilistes protsessides looma ajus ning kuna antud looma käitumismustrid on rohkelt kirjeldatud teaduspublikatsioonides üle terve maailma, on võimalik käitumismustri muutuse tõlgendamine ning selle hilisem seostamine statistiliste meetodite abil neurobiokeemiliste muutustega ajus. Lisaks, ajus toimuvate muutuste kaardistamiseks kasutatakse kaasaegseid meetodikaid. Loomade tervise ning heaolu hindamise protokollid on kaasajastatud ning lubavad teaduslikke eesmärkide saavutamiseks vältida liigse valu, stressi ja kannatuste tekitamist.

## 2. Kreatiini puudulikkusega hiired: Muutused lihaste energieetikas ja südamefunktsioonis

Loomkatseprojekti kokkuvõttev nimetus	KREATIINI PUUDULIKKUSEGA HIRED: MUUTUSED LIHASTE ENERGEETIKAS JA SÜDAMEFUNKTSIOONIS	
Loomkatseprojekti kestus	25.06.2018 - 25.06.2023	
Loomkatseprojekti iseloomustavad märksõnad (maksimaalselt 5)	Kreatiini puudulikkus, adeniinnukleotiidide difusiooni takistused, südame bioenergeetika, südamerakkude elektrofüsioloogia	
Loomkatseprojekti läbiviimise eesmärk loomakaitseseaduse § 35 kohaselt	Alusuuring	Ei
	Rakendusuuring	Jah
	Õiguslike nõuete täitmisega seotud kasutus ja tavapärase tootmine (s.o loomakaitseseaduse § 35 punktides 2–4 nimetatud eesmärgil ravimite, toidu ning muude ainete ja toodete arendamine ja tootmine ning nende kvaliteedi, tõhususe ja ohutuse kontroll)	Ei

	Loodusliku keskkonna kaitsmine inimese või looma heaolu või tervise huvides	Ei
	Uuring, mille eesmärk on loomaliigi säilitamine	Ei
	Kõrghariduse või kutsehariduse omandamine või täienduskoolitus	Ei
	Kohtuekspertiisi uuring	Ei
	Loomakaitseaduse §-s 35 loetletud lubatud eesmärgil selliste väljakujunenud liini geneetilisel muundatud loomade kolooniate säilitamine, keda ei kasutata muudes katsetes	Ei
Kirjeldage loomkatseprojektiga saavutada soovitavaid tulemusi (nt teadusalaste probleemide lahendamine)	Terves südames peavad energia nõudlus ja varustamine olema tasakaalus. Seda saavutatakse energiakandja molekulide efektiivse transportimisega. On teada, et südamelihaskudedes on energiakandja molekulide (adeniinnukleotiitide) difusioon oluliselt takistatud. Lisaks sellele on näidatud, et need takistused adeniinnukleotiitide difusioonile vähenevad patoloogilistes seisundites nagu isheemia. Arvatavalt mängivad need difusioonitakistused suurt rolli südamerakkude energia ülekandes ja signaliseerimises. Antud projekti üheks eesmärgiks on selliste difusioonitakistuste tuvastamine ja jaotuse määramine südamelihaskudedes. Lisaks, projekt keskendub kreatiinkinaasi süsteemi (CK)-rolli uurimisele, mis on keskse tähtsusega rakusiseses energia ülekandemehhanismis. Modifitseeritud CK-süsteemiga katseloomade uurimine annab olulist teavet selle äärmiselt tähtsa energiaülekande mõjuri kohta. Antud projekti tulemuseks on selgitada välja kas CK-süsteemi puudumine mõjutab südame mehaanilisi omadusi suurte töökoormuste ajal ja selle energeetilist efektiivsust.	
Milline on selle loomkatseprojekti võimalik kasu (kuidas see edendab teadust või kuidas inimesed või loomad loomkatseprojektist kasu saavad)?	Antud projekt annab fundamentaalteadusliku tähtsusega infot südameraku toimemehhanismide kohta. Tulemused on publitseeritavad kõrgetasemelises rahvusvahelises teadusajakirjades ja aktsepteeritavad ettekanneteks rahvusvahelistel teaduskonverentsidel. Tulemusi saab rakendada uute diagnostikameetodite väljatöötamiseks, mis põhinevad isoleeritud rakkude bioenergeetilise funktsiooni muutuste tuvastamisel katseloomadel.	
Milliseid loomaliike ja kui palju loomi (ligikaudu) kavatakse kasutada?	Käesoleva projekti raames on kavatud kasutada kahte erinevat hiireliini, kellel puuduvad südamelihaskude energeetika jaoks olulise metaboliidi – kreatiini sünteesi jaoks olulised ensüümid (GAMT või AGAT). Kogu projekti läbiviimiseks (2018 – 2023) kavandatud loomade arv on 384 (AGAT-puudulikkusega hiirt) ja 230 (GAMT-puudulikkusega hiirt).	
Millised on katseloomadel rakendatavad menetlused ja nende eeldatav kahju loomadele? Milline on loomkatse tõenäoline/eeldatav raskusaste ja katseloomade saatus pärast loomkatseprojekti lõppu?	Antud projekti loomkatsed viiakse läbi üldnarkoosi all ning selle käigus ega ka lõpus katseloomad teadvusele enam ei tule. Protseduur on lühike ja terminaalne, mille eesmärk on vähendada valu ja stressi. Esmalt katseloom kaalutakse, seejärel viiakse narkoosi ja süstitakse verevedeldajat. Loom hukatakse kaelalüli nihetuse teel. Seejärel looma rindkere avatakse ning süda eemaldatakse. Vasteemaldatud südamest eraldatakse südamelihaskud.	
<b>Loomkatseprojekti vastavus loomkatse asendamise, vähendamise ja täiustamise nõudele</b>		
<b>1. Asendamine</b> Selgitage, miks on vaja kasutada elusloomi ja miks ei saa valida loomkatse asemel teaduslikult rahuldavat meetodit või	Andud projekti eesmärkide saavutamiseks on sobivaim mudelorganism laborihiir, täpsemalt selle erinevad liinid, kellel puuduvad südamelihaskude energeetika jaoks olulise metaboliidi – kreatiini sünteesi jaoks olulised ensüümid (GAMT või AGAT). Alternatiivina oleme kaalunud südamerakkude kultuuri (HL-1 rakkude) kasutamist, kuid need rakud erinevad suurel määral täiskasvanud	

<p>katsestrateegiat, milles elusloomi ei kasutata</p>	<p>hiire/inimese südamerakkudest. Seetõttu ei sobi HL-1 rakud rakkude struktuuri ja energeetika kirjeldamiseks täiskasvanud südames. Katseloomade südamerakkude uurimine on hädavajalik antud projekti eesmärkide täitmiseks. Töö antud projekti jooksul plaanitakse läbi viia vastavalt 3R printsiipidele (Replacement, Reduction, and Refinement) [DIRECTIVE 2010/63/EU, OJ, L 276], mis hõlmavad kõiki lähenemisviise, mis aitavad loomkatsete osakaalu vähendada.</p>
<p><b>2. Vähendamine</b> Selgitage, kuidas vähendatakse loomkatseprojekti kasutatavate katseloomade arvu miinimumini, ilma seejuures loomkatse eesmärke kahjustamata</p>	<p>Katseid planeeritakse nii, et ühelt loomalt saadakse erinevate katsete jaoks materjali, mida saab kasutada paralleelselt mitmes eksperimendis. See võimaldab minimeerida katseloomade arvu. Kõik eksperimentides saadud andmed analüüsitakse sobivate matemaatiliste mudelite abil, selleks et saada nõutavat informatsiooni ning samuti hinnata lisaeksperimentide vajalikkust. Selleks, et veenduda, et eksperimentaalsete andmete kasutamine on maksimeeritud, on plaanis jagada saadud andmed huvitatud teadlastega. Samuti on oodatud, et see aitab vähendada samade katsete kordumist teistes laborites. Kavandatava loomade arvu planeerimisel on võetud arvesse statistilisest analüüsist lähtuvat minimaalset gruppide suurust.</p>
<p><b>3. Täiustamine</b> Selgitage loomaliigi valikut: mille poolest on kasutatav loomaliik kõige sobivam, pidades silmas loomkatse eesmärke. Selgitage, kuidas täiustatakse katseloomade pidamis- ja hooldamistingimusi ning loomkatse kasutatavaid meetodeid, kõrvaldades katseloomadele põhjustatava võimaliku valu, kannatused, stressi või püsivad kahjustused või vähendades neid miinimumini.</p>	<p>Andud projekti eesmärkide saavutamiseks on sobivaim mudelorganism laborihiir, täpsemalt selle erinevad liinid, kellel puuduvad südamelihasku energeetika jaoks olulise metaboliidi – kreatiini sünteesi jaoks olulised ensüümid (GAMT või AGAT). Katseloomi hoitakse, vastavalt Eesti Vabariigis kehtestatud seadustele ja määrustele. Kogu projekti perioodil jälgitakse pidevalt katseloomade käitumist ja üldseisundi.</p> <p>GAMT -/- hiired on väiksemad kui nende metsiktüüpi pesakonnakaaslased, kuid neil ei esine stressi märke. AGAT hiirtel on suurem kardiovaskulaarse riski näitaja. Nende kehakaal on umbes 55-60% nende metsiktüüpi pesakonnakaaslaste kehakaalust ja neil on märgatavalt vähenenud lihasmass. Loomade elukvaliteedi parandamiseks antakse neile niisutatud toitu petritassis, võimaluse korral peetakse loomi rühmades ja hoitakse neid suuremates puurides soojenduslampi lähedal. Viimane võimaldab neil käitumuslikult oma kehatemperatuuri reguleerida.</p> <p>Temperatuuri soojenduslampi lähedal mõõdetakse vivaariumi töötaja poolt iga päev. Oleme märganud, et vaatamata nende nõrgale fenotüübile on AGAT-/- hiired tavaliselt aktiivsed ja hästi hooldatud.</p> <p>Vivaariumi töötaja hindab igapäevaselt hiirte käitumist. Kui juhtub looma üldseisundi halvenemine, antakse talle aega üks või kaks päeva taastumiseks (sõltuvalt raskusastmest), enne kui tehakse otsus tema elu humaanselt lõpetada. See aga esineb väga harva.</p> <p>Kõik protseduurid loomadega teostatakse inimeste poolt, kes on läbinud loomkatsejäbiviimise koolituse ning omavad vastavat tunnistust.</p>

### 3. Definitive Surgical Trauma Care (Traumahaige kirurgiline käsitus)

Loomkatseprojekti kokkuvõttev nimetus	TRAUMAHAIGE KIRURGILINE KÄSITLUS	
Loomkatseprojekti kestus	26.11.2018 - 28.11.2018	
Loomkatseprojekti iseloomustavad märksõnad (maksimaalselt 5)	Traumakirurgia, veritsuse kontroll, elupäästvad kirurgilised protseduurid	
Loomkatseprojekti läbiviimise eesmärk loomakaitseaduse § 35 kohaselt	Alusuuring	Ei
	Rakendusuuring	Ei

	Õiguslike nõuete täitmisega seotud kasutus ja tavapärase tootmine (s.o loomakaitseaduse § 35 punktides 2–4 nimetatud eesmärgil ravimite, toidu ning muude ainete ja toodete arendamine ja tootmine ning nende kvaliteedi, tõhususe ja ohutuse kontroll)	Ei
	Loodusliku keskkonna kaitsmine inimese või looma heaolu või tervise huvides	Ei
	Uuring, mille eesmärk on loomaliigi säilitamine	Ei
	Kõrghariduse või kutsehariduse omandamine või täienduskoolitus	Jah
	Kohtuekspertiisi uuring	Ei
	Loomakaitseaduse §-s 35 loetletud lubatud eesmärgil selliste väljakujunenud liini geneetiliselt muundatud loomade kolooniate säilitamine, keda ei kasutata muudes katsetes	Ei
Kirjeldage loomkatseprojektiga saavutada soovitavaid tulemusi (nt teadusalaste probleemide lahendamine)	Eesti kirurgide trauma koolitus, mis valmistab kirurge ette eluohtlike vigastuste raviks, tüsistuste vähendamiseks ja haigete elulemuse parendamiseks.	
Milline on selle loomkatseprojekti võimalik kasu (kuidas see edendab teadust või kuidas inimesed või loomad loomkatseprojektist kasu saavad)?	Eesti kirurgide koolitus, mis valmistab kirurge ette inimeste eluohtlike vigastuste raviks, tüsistuste vähendamiseks ja haigete elulemuse parendamiseks.	
Milliseid loomaliike ja kui palju loomi (ligikaudu) kavatakse kasutada?	4 siga	
Millised on katseloomadel rakendatavad menetlused ja nende eeldatav kahju loomadele? Milline on loomkatse tõenäoline/eeldatav raskusaste ja katseloomade saatus pärast loomkatseprojekti lõppu?	Sügavasse narkoosi viidud katseloomadel sooritatakse kõhuõõnes ja rindkeres kirurgide koolituse eesmärgil elupäästavaid ja veritsusi kontrollitavaid kirurgilisi protseduure. Katseloomade katse raskusaste on 2B mis tähendab katsed sooritatakse elus katseloomal üldanesteesias ja loomad hukatakse katse lõpus üldnarkoosis.	
<b>Loomkatseprojekti vastavus loomkatse asendamise, vähendamise ja täiustamise nõudele</b>		
<b>1. Asendamine</b> Selgitage, miks on vaja kasutada elusloomi ja miks ei saa valida loomkatse asemel teaduslikult rahuldavat meetodit või katsestrateegiat, milles elusloomi ei kasutata	Mannekeenid ja elektroonsed simulaatorid ei asenda traumakirurgiliste sekkumiste koolitust kirurgidele.	
<b>2. Vähendamine</b> Selgitage, kuidas vähendatakse loomkatseprojektis kasutatavate katseloomade arvu miinimumini, ilma seejuures loomkatse eesmärke kahjustamata	Miinimum arv loomi kasutatakse katseloomadena. Optimaalseks õppimiseks kursusel on iga katselooma juures 4 kirurgi ja 1 kursuse instruktor.	
<b>3. Täiustamine</b> Selgitage loomaliigi valikut: mille pooldest on kasutatav loomaliik kõige sobivam, pidades silmas loomkatse eesmärke. Selgitage, kuidas	Siga on anatoomia ja kaalu poolest parim mudel kirurgide traumakirurgiliseks koolitamiseks. Katseloomade kannatused ja stress on minimeeritud läbi katseelse eetilise käsitluse, adekvaatse sedeerimise ja üldnarkoosis protseduuride läbiviimise.	

täiustatakse katseloomade pidamis- ja hooldamistingimusi ning loomkatsetes kasutatavaid meetodeid, kõrvaldades katseloomadele põhjustatava võimaliku valu, kannatused, stressi või püsivad kahjustused või vähendades neid miinimumini.

#### 4. Uute rekombinantsete GLP1 analoogide kasutamine diabeedi vastases geeniteraapias

Loomkatseprojekti kokkuvõttev nimetus	UUTE REKOMBINANTSETE GLP1 ANALOOGIDE KASUTAMINE DIABEEDI VASTASES GEENITERAAPIAS	
Loomkatseprojekti kestus	24.08.2018 - 31.12.2019	
Loomkatseprojekti iseloomustavad märksõnad (maksimaalselt 5)	GMO rotid, Wolframi sündroom, diabeet, neurodegeneratsioon, GLP1	
Loomkatseprojekti läbiviimise eesmärk loomakaitseseaduse § 35 kohaselt	Alusuuring	Ei
	Rakendusuuring	Jah
	Õiguslike nõuete täitmisega seotud kasutus ja tavapärase tootmine (s.o loomakaitseseaduse § 35 punktides 2–4 nimetatud eesmärgil ravimite, toidu ning muude ainete ja toodete arendamine ja tootmine ning nende kvaliteedi, tõhususe ja ohutuse kontroll)	Ei
	Loodusliku keskkonna kaitsmine inimese või looma heaolu või tervise huvides	Ei
	Uuring, mille eesmärk on loomaliigi säilitamine	Ei
	Kõrghariduse või kutsehariduse omandamine või täienduskoolitus	Ei
	Kohtuekspertiisi uuring	Ei
	Loomakaitseseaduse §-s 35 loetletud lubatud eesmärgil selliste väljakujunenud liini geneetiliselt muundatud loomade kolooniate säilitamine, keda ei kasutata muudes katsetes	Ei
Kirjeldage loomkatseprojektiga saavutada soovitavaid tulemusi (nt teadusalaste probleemide lahendamine)	Defektid Wolframiin1 (Wfs1) geenis põhjustavad autosomaalset retsessiivset haigust Wolframi sündroomi (WS), millega kaasnevad suhkruhaigust, magedihaigust, kuulmise häired, retinaalne gliosis, nägemisnärvide atroofia ja neurodegeneratsioon (Inoue jt 1998). Wfs1 defektse geeni variandi heterosügootsetel kandjatel suurem risk haigestuda teist tüüpi diabeeti. Lisaks on Wfs1 geeni heterosügootsetel mutatsioonikandjatel 25 korda suurem risk haigestuda psühhiaatrilistesse haigustesse nagu skisofreenia, depressioon ning bipolaarne häire. Arvatakse, et nii metaboolsete sündroomide kui ka CNS häirete väljakujunemises omab olulist rolli just WFS1 geeni puudulikkusest tekkinud insuliini defitsiit ja resistentsus (sh KNS-is). GLP1 retseptori agoniste nagu Liraglutide ja Exenatide 4 kasutatakse rutiinis diabeedi raviks. Oma eelnevates katsetes oleme näidanud, et GLP1 retseptori agonisti (Liraglutid) krooniline 5 kuud kestev manustamine hoiab WFS1 puudulikus rotis ära glükoosi talumatuse tekke ja pidurdab oluliselt	

	<p>tema diabeedi fenotüübi ning WS patoloogiate välja arenemist. Seega, lisaks unikaalsele WS mudelile, on antud transgeenne rott ka tundlik testimaks uusi GLP1 sarnaseid ravimikandidaate. Käesoleva loomkatse projekti eesmärk on uurida geeniteraapia võimalusi diabeedi raviks. Geeniteraapia kasutamine võimaldaks patsientide lihasrakkudel ise GLP1 retseptori agoniste toota, muutes patsientide ravi mugavamaks (ei pea igapäevaselt ennast süstima) ja kordades odavamaks. Saadud teadmisi saab rakendada humaanmeditsiinis diabeedi vastases teraapias.</p>
<p>Milline on selle loomkatseprojekti võimalik kasu (kuidas see edendab teadust või kuidas inimesed või loomad loomkatseprojektist kasu saavad)?</p>	<p>Juhul kui GTU põhine geeniteraapia omab WS rotis terapeutilist toimet, saab antud ravimetoodikat omakorda proovida patsientidel, kes kannatavad insuliinist sõltumatu diabeedi all. Tulemuseks on odavam ja mitteinvasiivsem diabeedivastane ravimetoodika, mis parandab oluliselt inimeste elukvaliteeti.</p>
<p>Milliseid loomaliike ja kui palju loomi (ligikaudu) kavatakse kasutada?</p>	<p>Kokku kasutatakse katses maksimaalselt 184 rott</p>
<p>Millised on katseloomadel rakendatavad menetlused ja nende eeldatav kahju loomadele? Milline on loomkatse tõenäoline/eeldatav raskusaste ja katseloomade saatus pärast loomkatseprojekti lõppu?</p>	<p>Loomkatse raskusaste on mõõdukas. Loomadele süstitakse korduvalt (4 kuud), üle 72 h naha alla rekombinantseid GLP1 analooge või negatiivset kontrollravimit. Lisaks viiakse katseloomadega läbi korduvaid glükoosi tolerantsus teste ning in vivo elektroportsioone, mis põhjustavad katseloomadele stressi, nõrka valu ja ebamugavust. Katse lõppedes loomad surmatakse üldanesteesias südame punktsiooni läbi.</p>
<p><b>Loomkatseprojekti vastavus loomkatse asendamise, vähendamise ja täiustamise nõudele</b></p>	
<p><b>1. Asendamine</b> Selgitage, miks on vaja kasutada elusloomi ja miks ei saa valida loomkatse asemel teaduslikult rahuldavat meetodit või katsestrateegiat, milles elusloomi ei kasutata</p>	<p>Uuritavad rekombinantsed GLP1 retseptori agonistid on valmistatud ja nende efektiivsust on hinnatud koekultuuris <i>in vitro</i>. Oleme eelnevalt näidanud (sh publitseerinud), et WFS1 puuduliku roti diabeedi fenotüübi teket on võimalik ära hoida teada tuntud ravimiga Liraglutiid. Seega on antud loomudel tundlik testimaks ja leidmaks uusi GLP1 retseptori agoniste, mis oleksid olemasolevates ravimitest pikema poolestusajaga, kõrgema afiinsusega ning võimalusel odavamad. Kuna diabeedi areng on kompleksne, siis ei piisa ainult <i>in vitro</i> katsetest, seda enam, et loodavat ravistrateegiat soovitakse võimalusel katsetada ka kliinilistes uuringutes.</p>
<p><b>2. Vähendamine</b> Selgitage, kuidas vähendatakse loomkatseprojekti kasutatavate katseloomade arvu miinimumini, ilma seejuures loomkatse eesmärke kahjustamata</p>	<p>Katseloomade arv on viidud miinimumi tänu meetodiate täiustamisele, stabiilse mikrofloora ja mikrokliima hoidmisele. Katsegruppide suurused on minimaalsed saamaks usaldusväärseid tulemusi.</p>
<p><b>3. Täiustamine</b> Selgitage loomaliigi valikut: mille poolest on kasutatav loomaliik kõige sobivam, pidades silmas loomkatse eesmärke. Selgitage, kuidas täiustatakse katseloomade pidamis- ja hooldamistingimusi ning loomkatse kasutatavaid meetodeid, kõrvaldades katseloomadele põhjustatava võimaliku valu, kannatused, stressi või püsivad kahjustused või vähendades neid miinimumini.</p>	<p>WFS1 puudulik rott on seni ainuke valideeritud WS loomudel, kelle WS patoloogiate kulgu on selgelt iseloomustatud. Lisaks oleme näidanud, et GLP1 retseptori agonistid omavad WS vastast terapeutilist toimet, pidurdades oluliselt WS esimese sümptomi insuliinist sõltuva diabeedi väljakujunemist. Rotte on parem süstida (kuna nad on suuremad ja süstekogused võrreldes kehakaaluga väiksemad). Lisaks on roti käitumist oluliselt parem analüüsida ja igapäevane „handlimine“ ei põhjusta rottidele erilist stressi (erinevalt hiirtest). Rotte kasvatatakse suletud tingimustes vastavalt seadustes ettenähtud tingimustele. Rottide igapäevase heaolu eest hoolitsevad treenitud personal ja suurte kogemustega teadlased. Invasiivsetes protseduurides kasutatakse valu vaigistavaid geele ja üldanesteesiat.</p>



## 5. Polükloonsete ja monokloonste antikehade arendamine

Loomkatseprojekti kokkuvõttev nimetus	POLÜKLOONSETE JA MONOKLOONSTE ANTIKEHADE ARENDAMINE	
<b>Loomkatseprojekti kestus</b>	19.10.2018 - 31.12.2019	
Loomkatseprojekti iseloomustavad märksõnad (maksimaalselt 5)	Immuunteraapia, immuniseerimine	
Loomkatseprojekti läbiviimise eesmärk loomakaitseseaduse § 35 kohaselt	Alusuuring	Ei
	Rakendusuuring	Jah
	Õiguslike nõuete täitmisega seotud kasutus ja tavapärase tootmine (s.o loomakaitseseaduse § 35 punktides 2–4 nimetatud eesmärgil ravimite, toidu ning muude ainete ja toodete arendamine ja tootmine ning nende kvaliteedi, tõhususe ja ohutuse kontroll)	Jah
	Loodusliku keskkonna kaitsmine inimese või looma heaolu või tervise huvides	Ei
	Uuring, mille eesmärk on loomaliigi säilitamine	Ei
	Kõrghariduse või kutsehariduse omandamine või täienduskoolitus	Ei
	Kohtuekspertiisi uuring	Ei
	Loomakaitseseaduse §-s 35 loetletud lubatud eesmärgil selliste väljakujunenud liini geneetiliselt muundatud loomade kolooniate säilitamine, keda ei kasutata muudes katsetes	Ei
Kirjeldage loomkatseprojektiga saavutada soovitavaid tulemusi (nt teadusalaste probleemide lahendamine)	Käesoleva loomkatseprojekti raames soovitakse arendada ja toota kommertsiaalsetel alustel uusi polükloonseid antikehi. Saades kätte antigeeni spetsiifilised polükloonsed antikehad on võimalik hiljem nendest selekteerida monokloonsed antikehad. Monokloonsed antikehad humaniseeritakse ja neid toodetakse hiljem <i>in vitro</i> koekultuuris, hilisemaks kasutamiseks uute diagnostikumide kui ka ravimitena.	
Milline on selle loomkatseprojekti võimalik kasu (kuidas see edendab teadust või kuidas inimesed või loomad loomkatseprojektist kasu saavad)?	Antikehi kasutatakse laialdaselt diagnostikumide ja ravimitena (nt vähiteraapia). Arendades uusi ja paremaid antikehi, leitakse paremaid ravivõimalusi nii inimestele kui ka loomadele. Lisaks omandatakse uusi teadmisi immuunsüsteemi funktsioneerimise kohta.	
Milliseid loomaliike ja kui palju loomi (ligikaudu) kavatakse kasutada?	Katses kasutatakse kokku 900 küülikut ja 900 kana. Nii küülikuid kui ka kanu immuniseeritakse erinevate antigeenidega, saamaks polükloonsed antikehi, mida kasutatakse edasi erinevates teadusarendusprojektides.	
Millised on katseloomadel rakendatavad menetlused ja nende eeldatav kahju loomadele? Milline on loomkatse tõenäoline/eeldatav raskusaste ja katseloomade saatus pärast loomkatseprojekti lõppu?	Küülikutele süstitakse korduvalt subskapulaarselt ja kanadele rinnalihasesse erinevaid antigeene. Katse tõenäoline eeldatav raskusaste on mõõdukas, kuna loomadele tehakse korduvaid süste ja võetakse vereproove (küülikute puhul). Need protseduurid põhjustavad hetkelist valu/ebameeldivust ja kindlasti mõõdukat stressi. Katse lõpus loomad surmatakse üldanesteesias.	
<b>Loomkatseprojekti vastavus loomkatse asendamise, vähendamise ja täiustamise nõudele</b>		
<b>1. Asendamine</b>	Uute teadmata antikehade tootmiseks/leidmiseks on ainus võimalus loomi immuniseerida uuritava antigeeniga. Selle tagajärjel toodab kompleksne immuunsüsteem antigeeni vastaseid antikehi. <i>In vitro</i> saab toota juba iseloomustatud (teada oleva järjestusega) antikehi. Kuna eesmärk on arendada uusi antikehi, siis puudub püstitatud eesmärkide täitmiseks alternatiivne meetod ja katseloomade kasutamist ei saa vältida.	
Selgitage, miks on vaja kasutada elusloomi ja miks ei saa valida loomkatse asemel teaduslikult rahuldavat meetodit või katsestrateegiat, milles elusloomi ei kasutata		

<p><b>2. Vähendamine</b> Selgitage, kuidas vähendatakse loomkatseprojekti kasutatavate katseloomade arvu miinimumini, ilma seejuures loomkatse eesmärke kahjustamata</p>	<p>Loomade arv on viidud miinimumini täitmaks püstitatud eesmärke. Bioloogiliselt aktiivsete polükloonsete antikehade olemasolul eraldatakse loomade põrnad, et leida/selekteerida antigeneeni vastased monokloonsed antikehad. Nende järjestused sekveneeritakse ja iseloomustatakse nende bioloogiline aktiivsus. Järgneb nende tootmine <i>in vitro</i> rakukultuurides.</p>
<p><b>3. Täiustamine</b> Selgitage loomaliigi valikut: mille poolest on kasutatav loomaliik kõige sobivam, pidades silmas loomkatse eesmärke. Selgitage, kuidas täiustatakse katseloomade pidamis- ja hooldamistingimusi ning loomkatses kasutatavaid meetodeid, kõrvaldades katseloomadele põhjustatava võimaliku valu, kannatused, stressi või püsivad kahjustused või vähendades neid miinimumini.</p>	<p>Küülikud on enim kasutatud loomad polükloonsete antikehade tootmiseks/leidmiseks. Peamiseks põhjuseks on põhjalikult iseloomustatud algoritmid antikehade hilisemaks humaniseerimiseks. Kanade kasutamise vajalikkus ja eelis seisneb selles, et nad on inimesest piisavalt kauged organismid, andes nii võimsaid immuunvastuseid antigeenidele (nt valgud), mis imetajates immuunvastust ei põhjusta. Lisaks on kanade immuunvastus kiire ning neilt ei ole vaja peale immuniseerimist koguda verd, kuna antikehad saadakse kätte värskest munetud munast. Loomadele ei tekitata suuremat valu ja kannatusi kui immuniseerimiseks vajalikud intramuskulaarsed ja veenisüstid. Immuniseerimine on aga rutiinne veterinaarne protseduur. Loomi peetakse tunnustatud ettevõttes, kus nende majutus ja mikrokliima tingimused on kooskõlas seadustest ja määrustest tulenevate nõuetega.</p>

## 6. In Vivo elektroporatsiooni ja VLP tehnoloogia kasutamine kanade immuniseerimiseks

Loomkatseprojekti kokkuvõttev nimetus	IN VIVO ELEKTROPORATSIOONI JA VLP TEHNOLOOGIA KASUTAMINE KANADE IMMUNISEERIMISEKS	
Loomkatseprojekti kestus	14.11.2018 - 31.12.2019	
Loomkatseprojekti iseloomustavad märksõnad (maksimaalselt 5)	Immuunteraapia, immuniseerimine	
Loomkatseprojekti läbiviimise eesmärk loomakaitseseaduse § 35 kohaselt	Alusuuring	Ei
	Rakendusuuring	Jah
	Õiguslike nõuete täitmisega seotud kasutus ja tavapärase tootmine (s.o loomakaitseseaduse § 35 punktides 2–4 nimetatud eesmärgil ravimite, toidu ning muude ainete ja toodete arendamine ja tootmine ning nende kvaliteedi, tõhususe ja ohutuse kontroll)	Jah
	Loodusliku keskkonna kaitsmine inimese või looma heaolu või tervise huvides	Ei
	Uuring, mille eesmärk on loomaliigi säilitamine	Ei
	Kõrghariduse või kutsehariduse omandamine või täienduskoolitus	Ei
	Kohtuekspertiisi uuring	Ei
Loomakaitseseaduse §-s 35 loetletud lubatud eesmärgil selliste väljakujunenud liini geneetiliselt muundatud loomade kolooniate säilitamine, keda ei kasutata muudes katsetes	Ei	

<p>Kirjeldage loomkatseprojektiga saavutada soovitavaid tulemusi (nt teadusalaste probleemide lahendamine)</p>	<p>Käesoleva loomkatseprojekti raames soovitakse arendada meetodikaid, mis moodi oleks võimalik toota membraanseotud valkude vastaseid polükloonseid antikehi. Saades kätte antigeeni spetsiifilised polükloonsed antikehad, on võimalik hiljem nendest selekteerida monokloonsed antikehad. Monokloonsed antikehad humaniseeritakse ja neid toodetakse hiljem <i>in vitro</i> koekultuuris, hilisemaks kasutamiseks uute diagnostikumide kui ka ravimitena.</p>
<p>Milline on selle loomkatseprojekti võimalik kasu (kuidas see edendab teadust või kuidas inimesed või loomad loomkatseprojektist kasu saavad)?</p>	<p>Antikehi kasutatakse laialdaselt diagnostikumide ja ravimitena (nt vähiteraapia). Arendades uusi ja paremaid antikehi, leitakse paremaid ravivõimalusi nii inimestele kui ka loomadele. Lisaks omandatakse uusi teadmisi immuunsüsteemi funktsioneerimise kohta.</p>
<p>Milliseid loomaliike ja kui palju loomi (ligikaudu) kavatakse kasutada?</p>	<p>Katses kasutatakse kokku 16 kana. Kanu immuniseeritakse erinevate antigeenidega ja erinevate meetoditega, leidmaks lahendusi, kuidas oleks võimalik toota membraanseotud G- valkudega seotud retseptorite vastaseid polükloonseid antikehi, mida kasutatakse edasi erinevates teadusarendusprojektides.</p>
<p>Millised on katseloomadel rakendatavad menetlused ja nende eeldatav kahju loomadele? Milline on loomkatse tõenäoline/eeldatav raskusaste ja katseloomade saatus pärast loomkatseprojekti lõppu?</p>	<p>Kanadele süstitakse või elektroporeeritakse reielihasesse korduvalt antigeene. Katse tõenäoline eeldatav raskusaste on mõõdukas, kuna loomadele tehakse korduvaid süste (IV, SC ja IM süstid) ja viiakse läbi <i>in vivo</i> elektroporatsioon antigeeni presenteerimiseks. Need protseduurid põhjustavad hetkelist valu/ebameeldivust ja kindlasti mõõdukat stressi. Lisandub ka üksikmajutusest tulenev võimalik stress. Seda on vaja, et eristada katseloomade mune. Katse lõpus loomad surmatakse üldanesteesias.</p>
<p><b>Loomkatseprojekti vastavus loomkatse asendamise, vähendamise ja täiustamise nõudele</b></p>	
<p><b>1. Asendamine</b> Selgitage, miks on vaja kasutada elusloomi ja miks ei saa valida loomkatse asemel teaduslikult rahuldavat meetodit või katsestrateegiat, milles elusloomi ei kasutata</p>	<p>Uute teadmata antikehade tootmiseks/leidmiseks on ainus võimalus loomi immuniseerida uuritava antigeeniga. Selle tagajärjel toodab kompleksne immuunsüsteem antigeeni vastaseid antikehi. <i>In vitro</i> saab toota juba iseloomustatud (teada oleva järjestusega) antikehi. Kuna eesmärk on arendada uusi antikehi, siis puudub püstitatud eesmärgide täitmiseks alternatiivne meetod ja katseloomade kasutamist ei saa vältida. Katses kasutatakse kanu, kuna nende immuunvastuseid antigeenidele (nt valgud), mis imetajates immuunvastust ei põhjusta. Lisaks on kande immuunvastus kiire ning neilt ei ole vaja peale immuniseerimist koguda verd, kuna antikehad saadakse kätte värskelt munetud munast.</p>
<p><b>2. Vähendamine</b> Selgitage, kuidas vähendatakse loomkatseprojektis kasutatavate katseloomade arvu miinimumini, ilma seejuures loomkatse eesmärke kahjustamata</p>	<p>Loomade arv on viidud miinimumini täitmaks püstitatud eesmärgi. Bioloogiliselt aktiivsete polükloonsed antikehade olemasolul eraldatakse loomade põrnad, et leida/selekteerida antigeeni vastased monokloonsed antikehad. Nende järjestused sekveneeritakse ja iseloomustatakse nende bioloogiline aktiivsus. Järgneb nende tootmine <i>in vitro</i> rakukultuurides.</p>
<p><b>3. Täiustamine</b> Selgitage loomaliigi valikut: mille poolest on kasutatav loomaliik kõige sobivam, pidades silmas loomkatse eesmärke. Selgitage, kuidas täiustatakse katseloomade pidamis- ja hooldamistingimusi ning loomkatse kasutatavaid meetodeid, kõrvaldades katseloomadele põhjustatava võimaliku valu,</p>	<p>Kanade kasutamise vajalikkus ja eelis seisneb selles, et nad on inimesest piisavalt kauged organismid, andes nii võimsaid immuunvastuseid antigeenidele (nt valgud), mis imetajates immuunvastust ei põhjusta. Lisaks on kanade immuunvastus kiire ning neilt ei ole vaja peale immuniseerimist koguda verd, kuna antikehad saadakse kätte värskelt munetud munast. Loomadele ei tekitata suuremat valu ja kannatusi kui immuniseerimiseks vajalikud intramuskulaarsed, subcutaansed ja veenisüstid. Osa loomi immuniseeritakse DNA elektroporatsiooni teel reielihasesse. Loomi</p>

kannatused, stressi või püsivad kahjustused või vähendades neid miinimumini.	peetakse tunnustatud ettevõttes, kus nende majutus ja mikrokliima tingimused on kooskõlas seadustest ja määrustest tulenevate nõuetega. Võimalikes valu tekitavates protseduurides kasutatakse valuvaigisteid.
--	--

## 7. Uudse mudelsüsteemi loomine uurimaks vähiravimite mõju munasarjade funktsioonile

Loomkatseprojekti kokkuvõttev nimetus	UUDSE MUDELSÜSTEEMI LOOMINE UURIMAKS MUNASARJADE FUNKTSIOONILE	VÄHIRAVIMITE MÕJU
<b>Loomkatseprojekti kestus</b>	01.01.2019 – 31.12.2022	
Loomkatseprojekti iseloomustavad märksõnad (maksimaalselt 5)	Enneaegne munasarja puudulikkus, viljakuse säilitamine, folliikulite reserv, mudelorgansüsteem, vähiravimi mõju viljakusele,	
Loomkatseprojekti läbiviimise eesmärk loomakaitseaduse § 35 kohaselt	Alusuuring	Ei
	Rakendusuuring	Jah
	Õiguslike nõuete täitmisega seotud kasutus ja tavapärase tootmine (s.o loomakaitseaduse § 35 punktides 2–4 nimetatud eesmärgil ravimite, toidu ning muude ainete ja toodete arendamine ja tootmine ning nende kvaliteedi, tõhususe ja ohutuse kontroll)	Ei
	Loodusliku keskkonna kaitsmine inimese või looma heaolu või tervise huvides	Ei
	Uuring, mille eesmärk on loomaliigi säilitamine	Ei
	Kõrghariduse või kutsehariduse omandamine või täienduskoolitus	Ei
	Kohtueksperitiisi uuring	Ei
	Loomakaitseaduse §-s 35 loetletud lubatud eesmärgil selliste väljakujunenud liini geneetilisel muundatud loomade kolooniate säilitamine, keda ei kasutata muudes katsetes	Ei
Kirjeldage loomkatseprojektiga saavutada soovitavaid tulemusi (nt teadusalaste probleemide lahendamine)	<p>Vähkkasvaja on haigus, mis diagnoositakse iga-aastaselt ligikaudu 1,2 miljonil naisel Euroopas ning kellest 5% on viljakas eas olevad keemia- ning kiiritusravi saavad patsiendid. Keemiaravis kasutatavad ravimid kahjustavad naise munasarju, põhjustades munarakkude hävimist ja viljatust. Kasvajaravi saavate naispatsientide viljakuse säilitamise eesmärgil uuritakse keemiaravimite kahjulikku mõju munasarjadele, et arendada paremaid ravimeid, mis toimiks kasvajakude vastu, kuid säilitaks patsientide viljakuse.</p> <p>Inimese munasarja kudesid on aga teadusuuringutesse kaasamiseks väga piiratud kogustes, mis vähendab keemiaravimite mõju uurimise võimalusi. Veise munasari on sarnase histoloogia ja füsioloogiaga nagu inimese munasari ning võiks sobida mudeliks uurimaks vähiravimite mõju munasarjade erinevatele rakutüüpidele. Planeeritud loomkatsetega saaksime kindlaks teha, kas veise ja inimese munasarja kude reageerib vähiravimitele sarnaselt ning tulemuste põhjal hinnata veise koe sobivust mudelorgansüsteemiks.</p>	
Milline on selle loomkatseprojekti võimalik kasu (kuidas see edendab teadust või kuidas inimesed või loomad loomkatseprojektist kasu saavad)?	Loomkatseprojekt võimaldab välja töötada uudse mudelsüsteemi veise munasarja näol, mille abil võib tulevikus palju ulatuslikumalt uurida vähiravimite kahjulikku mõju munasarjadele ning hinnata vähiravimite mõju folliikulite reservile munasarjas.	

	<p>Inimese munasarja kude saab teadusuuringuteks vähesel määral, mis piirab vähiravimite mõju uuringuid olulisel määral. Veise munasarju seevastu on võimalik palju kiiremini ja kergemini saada lihatööstuse jääkproduktina tapamajadest.</p> <p>Mudelsüsteemi väljatöötamine aitab rohkem ja kiiremini uurida keemiaravis kasutatavaid ravimeid. Selle tulemusel saaks arendada ja täiustada uusi ravimeid, mille mõju munasarjadele oleks minimaalne ning sellega kaitsta vähihaigete naiste viljakust.</p>
Milliseid loomaliike ja kui palju loomi (ligikaudu) kavatakse kasutada?	Loomkatses on planeeritud kasutada immuunpuudulikkusega hiiri. Katseloomaprojekt hõlmab ligikaudu 360 hiirt. Juhul kui usaldusväärsed tulemused saadakse katse käigus väiksema loomade arvuga, siis ülejäänud loomad jäetakse kasutamata.
Millised on katseloomadel rakendatavad menetlused ja nende eeldatav kahju loomadele? Milline on loomkatse tõenäoline/eeldatav raskusaste ja katseloomade saatus pärast loomkatseprojekti lõppu?	Katseloomadele rakendatakse mõõduka raskusastmega menetlusi. Kõik loomad läbivad munasarjade eemaldamise, inimese või veise munasarja koe ksenotransplantatsiooni operatsiooni ning vähiravimite manustamise. Loomadele tekitatav kahju on operatsioon, postoperatiivne taastumine ning võimalik kõrvalmõju keemiaravimite manustamisest. Pärast loomkatse lõppu loomad hukatakse humaanselt.
<b>Loomkatseprojekti vastavus loomkatse asendamise, vähendamise ja täiustamise nõudele</b>	
<b>1. Asendamine</b> Selgitage, miks on vaja kasutada elusloomi ja miks ei saa valida loomkatse asemel teaduslikult rahuldavat meetodit või katsestrateegiat, milles elusloomi ei kasutata	Loomkatsega on vaja hinnata vähiravimi toimet elusale koele elusorganismis 1, 4, 12 nädala vältel. Hetkel ei ole piisavaid meetmeid, et antud teemat antud ajavahemikes uurida <i>in vitro</i> tingimustes. Immuunpuudulikkusega hiirte organism ei võitle võõra liigi koetüübiga, mistõttu ei koorma võõras kude selle hiire metabolismi. Antud hiireliin on hetkel ainus võimalus uurimaks vähiravimi toimet inimese ja veise munasarjadele mitmete nädalate vältel.
<b>2. Vähendamine</b> Selgitage, kuidas vähendatakse loomkatseprojekti kasutatavate katseloomade arvu miinimumini, ilma seejuures loomkatse eesmärke kahjustamata	Katse käigus kasutatakse iga ravimi kontsentratsiooni ja ajavahemiku jaoks minimaalset loomade arvu statistiliselt usaldusväärsete tulemuste saamiseks.
<b>3. Täiustamine</b> Selgitage loomaliigi valikut: mille poolest on kasutatav loomaliik kõige sobivam, pidades silmas loomkatse eesmärke. Selgitage, kuidas täiustatakse katseloomade pidamis- ja hooldamistingimusi ning loomkatses kasutatavaid meetodeid, kõrvaldades katseloomadele põhjustatava võimaliku valu, kannatused, stressi või püsivad kahjustused või vähendades neid miinimumini.	Immuunpuudulikkusega hiired ei ole võimelised tekitama immuunvastust ning nende organism ei võitle võõra liigi koetüübiga, mistõttu ei koorma võõras kude selle hiire metabolismi. Valuvaigisteid kasutatakse postoperatiivselt, et vähendada operatsioonist tingitud ebamugavusi. Loomadele on tagatud standardsed elutingimused ning ööpäevaringne ligipääs toidule ja puhtale joogiveele. Loomi hoitakse individuaalselt ventileeritavates puurides, pesamaterjali vahetatakse regulaarselt. Katse käigus toimub loomade igapäevane jälgimine elutegevuse ning valuilmingute muutuste suhtes. Vajadusel kasutatakse põletikuvastaseid vahendeid ning valuvaigisteid.