

## Bilaga 1 – Mall/Rubriker för den populärvetenskapliga sammanfattningen

### Titel

Karakterisering av KIF1Bb som potentiell tumörsuppressorer på kromosom 1p36

### Sökord (key words, max 5)

neuroblastom

### Syftet med försöket (enligt artikel 5 Direktiv 2010/63/EU)

Att svara på frågan om avsaknad av genen KIF1Bb leder till cancer

### Beskriv försökets mål (de vetenskapliga frågorna, eller de vetenskapliga, kliniska behoven som ska mötas)

Neuroblastom är den tredje vanligaste cancerformen hos barn. Den uppstår i celler i det sympatiska nervsystemet som bildas i fosterstadiet. Under denna tid föds ett stort antal celler, men hälften av dessa kommer att dö genom så kallad "programmerad celledöd". Detta är ett sätt för kroppen att styra bildningen av nervsystemet så att endast de celler överlever som har integrerats på rätt sätt och har en specifik uppgift. Om regleringen av denna process inte fungerar kan oönskade cellmassor ansamlas och bilda neuroblastom under de första levnadsåren. Vi har upptäckt en gen som är av största betydelse för celledöd: KIF1Bb. Genen för KIF1Bb sitter på kromosom 1p36, en region som man länge har misstänkt härbärgerar en "neuroblastom-gen" då den ofta saknats i neuroblastom. Våra misstankar att KIF1Bb är en cancerrelaterad gen förstärktes då vi dessutom fann mutationer i genen i neuroblastom-celler och andra cancerformer som härstammar från samma celltyp (feokromocytom) samt medulloblastom. Vi avser nu fastställa om KIF1Bb orsakar tumörer då den är muterad, det vill säga om den är en så kallad tumörsuppressorgen (gen som förhindrar uppkomst av tumörer). Detta skulle kunna ske i patienter som endast har en mutation i KIF1Bb eller om en sådan mutation uppstår samtidigt med andra avvikelser. En möjlig sådan vore amplifiering av MYCN. Överuttryck av denna gen har hittats i en tredjedel av samtliga fall av neuroblastom, och samverkan mellan denna och andra gener är trolig. Vi avser därför att i möss kombinera avsaknad av KIF1Bb tillsammans med överuttryck av MYCN för att ta reda på om dessa möss utvecklar neuroblastom. Det skulle i så fall betyda att KIF1Bb är den neuroblastomgen som forskare har letat efter i årtionden. En sådan upptäckt skulle ha stor betydelse för neuroblastomforskningen och därmed patienterna. Detta projekt är viktigt då det syftar till att upptäcka proteiner som kan utgöra mål för cancerbehandling.

### Vilka potentiella nyttor förväntas komma ur försöket (vilka vetenskapliga framsteg kommer att nås, hur kan människor eller djur dra nytta av försöket)?

Läkarna har blivit oerhört bra på att behandla barncancer, men fortfarande dör 1 av 4 barn som drabbas av cancer. Neuroblastom är en cancerform med relativt hög dödlighet jämfört med andra barncancer typer. Den drabbar små barn, ofta under de allra första levnadsåren, med stort lidande för barnen och deras familjer. Eftersom de fall med högst dödlighet har visat sig ha genetiska förändringar med överuttryck av onkogenen MYCN samt avsaknad av kromosom 1p36 är det av stor nytta att ta reda på vilken gen på 1p36 som kan orsaka denna aggressiva form av neuroblastom. Identifiering av denna är av stor nytta för neuroblastomforskningen och kan därmed leda till nya behandlingsformer och medicinering.

### Vilka arter ska användas, och hur många djur?

Mus, max 5000, de flesta endast för avel och symptomfria.

### Vilka är de förväntade negativa effekterna på djuren och vilken är den förväntade svårhetsgraden?

Försöket avser bestämma om avsaknad av genen KIF1Bb leder till uppkomst av cancerformen neuroblastom. Om hypotesen stämmer kommer mössen att få tumörer. Svårighetsgraden är ändå bedömd som måttlig eftersom möss som uppvisar tumörer genast kommer att avlivas. Det finns inget intresse av att hålla möss med tumörer levande.

### 3R-aspekter

#### 1. Ersätta (Replace)

Beskriv varför djur måste användas och varför djurfria alternativ inte kan användas

Cancer är en komplex sjukdom som innebär ett samspel mellan tumörceller och den omgivande vävnaden. Detta gör det nödvändigt att studera tumörtillväxt i levande djur, där alla olika celltyper samt blodkärl som behövs för att tumörer ska utvecklas finns på plats. Vi gör även andra studier i cellkultur och försöker få fram så mycket data som möjligt på detta sätt så att endast de mest nödvändiga frågorna besvaras med djurförsök.

#### 2. Begränsa (Reduce)

Förklara hur man har försäkrat sig om att använda så få djur som möjligt.

När man gör möss med flera genetiska modifieringar krävs det många parningar innan man har de djur som har just rätt

genkombination. Därför kommer ett mycket större antal möss avlas än som kommer att användas till de faktiska försöken. Vi har lång erfarenhet av musavel och har räknat ut hur det optimala parningsschemat ser ut för att snabbast få fram möss med rätt gener avstängda och gör detta på ett sätt som minimerar det totala antalet använda möss. Vi försöker också använda mössen på ett effektivt sätt, dvs varje försöksdjur ska användas för att generera så mycket data som möjligt. Det betyder att när vi avlivar ett djur så har vi innan planerat noga vilka organ vi ska ta och vi sparar vävnader i frysen ifall tilläggsförsök behöver utföras, så att vi inte behöver avla extra senare för att få material för att svara på oväntade frågeställningar.

### 3. Förfina (Refine)

Förklara valet av art och varför den valda djurmodellen är den mest förfinade. Beskriv de insatser som gjorts för att minimera välfärdskostnaderna för djuren.

Vi har valt att göra våra försök i mus eftersom det är en bra modell för att undersöka cancerbildning och för att vi av erfarenhet vet att musmodeller som mycket exakt efterliknar cancer hos människor kan genereras. Mus är därför att föredra framför andra djurmodeller som tex fluga och fisk eftersom arbete med dessa djur ändå skulle leda till att samma fråga behöver besvaras i mus senare, vilket skulle innebära att det totala antalet försöksdjur blir större. Djurvårdarnas stora erfarenhet av att arbeta med möss gör att de tidigt kan upptäcka om möss mår dåligt och dessa möss ska i så fall avlivas. Karolinska Institutets utökade mall används för denna bedömning.

### Följande ska fyllas i av nämnden

Försöket ska utvärderas i efterhand  Ja  Nej

Eventuella tillägg eller ändringar som nämnden har beslutat

Mattias svarhetsanord.