

Bilaga 1 – Mall/Rubriker för den populärvetenskapliga sammanfattningen

Titel

Utveckling och förbättring av immunterapi vid leukemi.

Sökord (key words, max 5)

Immunterapi, leukemi, histamin, ATRA

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

Syftet med försöken är att utveckla förbättrade behandlingar för patienter med akut och kronisk myeloisk leukemi.

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

Målsättningen med försöken är att bättre förstå immunsystemets roll för försvar mot leukemiceller, och därigenom formulera mer effektiv terapi. Särskilt avser projektet att öka förståelsen för hur leukemiceller undgår destruktions av immunsystemets celler *in vivo*, och vilka farmakologiska substanser som kan reducera eller upphäva sådan immunsuppression.

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

Akut myeloisk leukemi är en aggressiv form av blodcancer. För stora grupper av patienter saknas verkningsfull terapi. Detta gäller särskilt efter avslutad kemoterapi – de flesta patienter ges då ingen behandling, och 2 patienter av 3 återfaller i livshotande leukemi. Vår grupp har tidigare visat att en kombination av histamin och IL-2 hämmar tumörtillväxt, vilket har lett till en ny immunterapi vid AML, godkänd av EMEA 2009. Försök där nya läkemedelskombinationer testas skulle kunna resultera i förbättrad immunterapi vid AML.

Vid kronisk myeloisk leukemi ger en genförändring i omogna granulocyter upphov till ett ständigt påslaget tyrosinkinase, vilket aktiverar cellernas tillväxt. Den specifika tyrosinkinasehämmaren imatinib hämmar tillväxten av KML-celler, och har revolutionerat behandlingen vid KML. Om behandlingen avbryts återkommer dock sjukdomen, vilket sannolikt beror på ett fåtal omogna KML-celler är okänsliga för imatinib. Målsättningen med studierna på KML celler är att undersöka om en kombinationsbehandling med tyrosinkinasehämmare och substanser som mognar ut maligna celler skulle kunna bota denna kroniska sjukdom.

Vilka arter ska användas, och hur många djur?

C57BL/6, BALB/c, NOD/SCID, B6.129S6, OT1, 400 möss/år

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

Då mössen kommer att utveckla leukemi eller andra cancersjukdomar kan de utsättas för ett visst lidande. Djuren kommer dock att observeras nog under försöken, och avlivas vid behov för att förhindra för mycket lidande. Vi klassificerar försöken till måttlig svårighetsgrad. Behandling av mössen via injektioner av substanser ger sannolikt endast upphov till ringa smärta.

3R-aspekter

1. Ersätta (Replace)

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

Vi vill studera behandlingseffekter på organismen som helhet, för att kunna utvärdera substansers potentiella nytta som behandling av leukemipatienter.

2. Begränsa (Reduce)

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

Alla substanser som testas för behandlingseffekter i mössen kommer först att ha genomgått omfattande tester *in vitro*. I pilotförsök används bara ett fåtal djur, och inför större försök sätter vi först upp en statistisk plan för att försäkra oss om att vi använder så få möss som möjligt, men ändå får statistiskt säkra resultat.

3. Förfina (Refine)

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

Ovan nämnda musstammar har tidigare använts framgångsrikt som leukemimodeller och i studier av histamin och IL-2 effekter i tumörbärande möss.

B6.129S6-Cyb1d1in möss saknar subenheten gp91 tillhörande enzymet NADPH-oxidas, vilket har visats spela en avgörande

roll för myeloida cellers immunsuppressiva egenskaper. Gp91 knockade möss visar högre grad av spontana infektioner och kommer att hållas under noggrann uppsikt för att tidigt upptäcka dessa. Utvecklas infektion kommer djuren avlivas omedelbart.

OT-1 möss är genetiskt modifierade möss som uttrycker en OVA-specifik T-cellsreceptor. Denna musstam används för att undersöka specifika T-cellssvar.

NOD/SCID möss saknar funktionella T och B celler. De kan med andra ord inte mobilisera ett specifikt svar mot olika sjukdomar. Det är möjligt att expandera humana cancerstamceller i NOD/SCID möss.

Vi planerar att genomföra strålnings-pilot-experiment för att hitta lägsta möjliga stråldos där injicerade leukemiceller kan orsaka sjukdom.

Följande ska fyllas i av nämnden

Försöket ska utvärderas i efterhand Ja Nej

Eventuella tillägg eller ändringar som nämnden har beslutat