

## **BILAGA 2 Populärvetenskaplig sammanfattning. Ansökan, etisk prövning av djurförsök. Försöksledare:**

### **Titel**

Försök för att undersöka mekanismer som leder till inflammatoriska lungsjukdomar hos nyfödda och vuxna.

### **Sökord**

Lungsjukdom, inflammation, lungutveckling, lungfunktion

### **Syftet med försöket**

Grundforskning för att ta reda på hur inflammation påverkar lungutvecklingen och lungfunktionen.

### **Försökets mål**

Bronkopulmonell dysplasi (BPD) är den vanligaste och viktigaste kroniska lungsjukdomen hos barn. Barn med BPD har en avvikande lungstruktur, de har dålig tillväxt och ökad risk för astma. Vi har skapat en musmodell av denna sjukdom. Lungsjukdomen hos musen har alla de egenskaper som BPD har hos barn. Denna musmodell ger oss en unik möjlighet att studera mekanismer som leder till BPD, sätt att förhindra utvecklingen av BPD och utveckla nya behandlingar mot denna sjukdom.

Målet med försöket där programmerad celldöd ökas med injektioner av Wortmannin:

Programmerad celldöd och celldelning är viktiga för normal lungutveckling. Däremot är deras roll i utvecklingen av lungsjukdomar dåligt kända. Det huvudsakliga målet med detta försök är att ta reda på hur lungutveckling påverkas av en ökad programmerad celldöd hos möss som utvecklar BPD. Ett annat mål med försöket är att ta reda på om och hur en ökad programmerad celldöd påverkar graden av celldelning.

Målet med försöket där inflammation induceras i lungan under graviditeten:

Många nyfödda barn som utvecklar BPD har varit utsatta för en infektion under graviditeten. Inflammation under graviditet kan leda till förekomsten av BPD. Målet med detta försök är att studera hur inflammation under graviditeten påverkar lungans utveckling.

Målet med försöket där lungans funktion studeras hos unga och vuxna möss:

Nyfödda barn som har BPD har hög risk att få astmaliknande problem som tonåringar. Det finns litet kunskap om hur deras lungfunktion kommer att vara när de är vuxna. Målet med försöket är att studera hurdan lungfunktion och lungstruktur möss med BPD kommer att ha som vuxna. Ett annat av målen med försöket är att ta reda på om man kan påverka lungans utveckling och funktion till det bättre genom att eliminera inflammatoriska celler från lungan.

### **Potentiella nyttor som förväntas komma ur försöket**

Dessa försök kommer att ge ny kunskap som är viktiga i det övergripande målet att förbättra hälsan hos förtidigt födda barn som riskerar att eller har utvecklat en kronisk lungsjukdom. Utan kunskapen om hur en sjukdom uppkommer och hur dess förlopp kan förbättras eller försämrats minskar chanserna drastiskt för att kunna hjälpa patienterna.

### **Arter som ska användas**

Vi kommer att använda möss eftersom dessa har en lunga och lungutveckling som liknar den hos människan. Relativt många möss behövs då 1) få (slumpmässigt en av fyra) har en lämplig genotyp för avel eller försök, och 2) provtagning vid flera dagar krävs för att ge en bra bild av lungutvecklingen och för att se om lungan kan återhämta sig efter en skada. Vi förväntar oss att använda maximalt 600 djur till all avel och alla försök.

### **Negativa effekter på djuren och förväntad svårighetsgrad**

Injektioner med Wortmannin eller doxycyklin sker en respektive maximalt tre gånger under musens första levnadsvecka. Injektionen görs intraperitonealt med en liten nål och med en liten mängd vätska. När injektionen ges kan detta kännas för musen en kort stund men den förväntas inte uppleva smärta och det som känns är snabbt övergående. Musungarna förväntas inte bli negativt påverkade av själva injektionen. Den dos av doxycyklin som ges är så låg att en mycket mild lungskada förväntas fås och musungarna förväntas därför inte bli sjuka av detta annat än vissa strukturella förändringar i lungan. Utifrån tidigare erfarenhet av injektioner till små musungar förväntas mushonan att inte förändra sitt beteende och inte minska sitt omhändertagande av ungarna.

Narkosinjektioner ges intraperitonealt före provtagning och lungfunktionsstudier med en liten kanyl och liten mängd vätska. Detta kan kännas av musen en mycket kort stund men den förväntas inte uppleva smärta och det som känns är snabbt övergående. Narkos ges även under tiden lungfunktionsmätningen utförs för att musen ska hållas nedsövd hela tiden.

Vid genotypning av avelsdjur vid två veckors ålder märks djuren med klipp i örat med ett litet, vasst och sterilt instrument (enligt SJVFS 2012:26 L150 9 kap, paragraf 7). Klippet sker i de yttersta delarna av musens öra för att minimera påverkan på musen. I samband med detta tas även en maximalt 1 millimeter bit av den yttersta svansspetsen med en vass och steril skalpell för att minimera påverkan på musen. Musen kommer att eventuellt uppleva viss smärta av detta men den förväntas klinga av snabbt och musen betar sig normalt och kan stödja på svansen efter en stund. Svansklippning för genotypning som sker på möss som används i försök görs när musen är avlivad och påverkar därför inte musen.

Förväntad svårighetsgrad: ringa till måttlig svårighetsgrad.

### **3R-aspekter**

#### **1. Ersätta (Replace)**

Dessa projekt syftar till att studera hur inflammation påverkar lungans utveckling. I vår transgena musmodell kan produktionen av IL-1 startas och avslutas enkelt och specifikt i lungan utan att använda invasiva operationer. Vi har inte kunnat hitta alternativa metoder. Eftersom projektet ska studera utvecklingen av ett komplex organ och dess interaktion med bl.a. blodsystemet så kan dessa studier inte göras i provrör eller med hjälp av cellodling. Djur som inte har lungor eller djur vars lungor eller lungutveckling inte liknar den i människan är inte heller aktuella för detta ändamål. Musen har en lunga och lungutveckling som liknar den hos människan. Musen är därför ett lämpligt val för dessa studier. Möss har en väldefinierad, konsistent genetisk bakgrund, som är nödvändigt för pålitliga och konsekventa resultat för att förstå regleringsmekanismer.

#### **2. Begränsa (Reduce)**

Inför varje försök görs först ett pilotförsök med maximalt tre möss i varje behandlingsgrupp för att minska antalet djur som behövs. Bara när detta pilotförsök ger bra resultat kommer försöket att fortskrida och också då i lugn takt så att resultat uppnås kontinuerligt för att hålla antalet djur så lågt som möjligt.

#### **3. Förfina (Refine)**

Den musart som används är FVB/N eftersom den är mycket väl lämpad för transgena system. Musmodellen av BPD som kommer att användas är en väl definierad och lämplig modell för denna sjukdom då dessa möss har mycket lik sjukdomsbild som de barn med BPD. Denna modell minimerar påverkan på djuret då inga invasiva metoder behövs. För att minimera påverkan på djuret används narkos inför att större ingrepp. Alla injektioner sker med så liten kanyl och mängd vätska som möjligt. Öronmärkning och svansbiopsi görs bara för att upprätthålla nödvändig avel och de sker med så små, vassa och sterila instrument som möjligt. Mössen hålls i burar som ger dem utrymme för sömn, matintag, vätskeintag och lek i en skyddad och trygg miljö. De har tillgång till vätska och föda hela tiden. All handling med djuren sker i en lugn miljö och med respekt för deras välbefinnande.