

Bilaga 1 – Mall/Rubriker för den populärvetenskapliga sammanfattningen

Titel

Djurexperimentella studier för att undersöka de faktorer som styr positiv förstärkning av enskilda beteenden eller handlingsmönster; lokomotor aktivitet och mikrodialys

Magtarmhormoners betydelse för beroendesjukdomar

Sökord (key words, max 5)

Alkohol, Beroende, motorisk aktivitet, mikrodialys, dopamin

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

Vi vill undersöka de neurokemiska mekanismerna som ligger bakom utvecklandet av alkoholberoende och andra beroendetillstånd, vilket kan leda till utveckling av nya farmakologiska behandlingar.

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

Belöningsystemen identifierades på 50-talet och är viktiga för att vi (djur och människor) ska uppleva något (droger, mat, sex, dryck) belönande och även för att öka motivationen för att söka efter belöningar (droger, mat, sex, dryck). Vid en obalans i dessa system kan olika beroendetillstånd, såsom alkoholberoende, drogberoende, utvecklas. Det finns också en stor samsjuklighet mellan olika beroendetillstånd, vilket föreslår att liknande mekanismer i hjärnan kan vara viktiga för utvecklandet av dessa beroendetillstånd. Forskning visar också att det är vanligt att en person som "är nyktra från" från ett beroendetillstånd (tex alkohol) kan utveckla ett annat beroendetillstånd (tex. hetsättning, sexberoende). Genom att förstå vilka mekanismer som är involverade i beroendetillstånd får vi ett helhetsperspektiv över beroende och man kan lättare förstå varför ett beroende utvecklas och varför det finns en stor samsjuklighet. I förlängningen kan detta leda till att nya läkemedel utvecklas.

Med ett translationellt förhållningssätt vill vi undersöka de neurokemiska mekanismerna för alkoholberoende och andra beroendetillstånd, vilket kan leda till utveckling av nya farmakologiska behandlingar. Alkoholberoende, en komplex psykiatrisk sjukdom som drabbar cirka 2-8% av befolkningen, är idag ett stort samhällsproblem med en årlig kostnad på cirka 150 miljarder kronor i Sverige. Det finns idag tre läkemedel godkända för behandling av alkoholberoende. Kliniska studier tyder dock på att dessa inte fungerar för alla patienter och det finns därför ett behov för ytterligare behandlingsstrategier. Hittills har forskare visat att alkohol samspelar med hjärnans signalsubstanser på ett mycket komplext sätt, och vi undersöker vilka dessa kan vara. Vi har nu visat att två magtarm hormoner, ghrelin och GLP-1, kan vara viktiga för utvecklandet av alkoholberoende. Målet med fortsatta studier är därför att vidare undersöka om ghrelinsystemen samt GLP-1 likaså är av vikt för dessa parametrar. Även andra neurokemiska mekanismer som kan vara av vikt för beroende studeras. Vi studerar också om vilka mekanismer som är involverade i ghrelins förmåga att aktivera belöningsystemen. Motorisk aktivitet och dopaminfrisättning i belöningsystemen (vilket man mäter med in vivo mikrodialys) är grundpelare i denna prekliniska forskning. Dessa metoder har varit grunden till de läkemedel som idag används för behandling av alkoholberoende samt två stora genombrott om potentiella substanser som testas klinisk för alkoholberoende.

Vår genetiska bakgrund har betydelse för beroendeutveckling eftersom olika genetiska varianter kan ge förändringar i belöningsystemet som ökar individens sårbarhet samt påverka hur effektiv en viss behandling är. Vi studerar om varianter av generna i ghrelinsystemet samt GLP-1 gör en individ mer sårbar för att utveckla alkoholberoende och andra olika typer av beroendetillstånd. Våra prekliniska försök verifieras därmed i humangenetiska försök.

Sammanfattningsvis, hoppas vi på att ytterligare belysa ghrelin- samt GLP-1-systemens roll för beroendeutveckling, vilket i sin tur kan leda till utveckling av nya behandlingsstrategier för dessa sjukdomar.

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

Vi hoppas vi på att ytterligare belysa magtarmhormoners roll (ex. ghrelin- samt GLP-1-) för beroendeutveckling, vilket i sin tur kan leda till utveckling av nya behandlingsstrategier för beroende sjukdomar.

Motorisk aktivitet och dopaminfrisättning i belöningsystemen (vilket man mäter med in vivo mikrodialys) är grundpelare i denna prekliniska forskning. Dessa metoder har varit grunden till de läkemedel som idag används för behandling av alkoholberoende samt två stora genombrott om potentiella substanser som testas klinisk för alkoholberoende.

Våra tidigare försök har redan lett till en patentansökan .

Vilka arter ska användas, och hur många djur?

Råttor (900) och möss (4200)

Dessa två metoder är våra hörnpelare i vår forskning, dvs de som används mest.

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

Vi studerar relativt komplicerade beteenden, varför höga toxiska doser av substanserna aldrig blir aktuella. Sådana doser omöjliggör ju meningsfulla beteendeobservationer.

Vi har många års erfarenhet av operation av möss/råttor för dels lokal administration av drog och dels inoperation av prob. Djuren tolererar detta väl. Det är extremt sällsynt att djuren går ner i vikt eller uppvisar ohälsa (onormalt beteende (stilla sittande, ej nyfikna, de putsar sig inte etc) samt pälsstatus (smutsiga, rödaktig päls). Det är viktigt att poängtera att vi studerar beteenden och därför använder vi endast doser av testsubstanser som inte har någon effekt på beteendet i sig själv) som tyder på att djuren mår dåligt. Eftersom vi studerar komplexa beteenden skulle försök där djuren blir påverkade negativt meningslösa.

Djuren förvaras i sina hemburor och har då alltid tillgång till bomaterial, gnagpinnar och annan berikning som finns på EBM. I de fall då djuren operas används rivet papper istället för träull eftersom träullen kan fastna och skada djuret.

3R-aspekter

1. Ersätta (Replace)

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

Vi studerar komplexa och relativt komplicerade beteenden och det finns i dagsläget inga djurfria alternativ.

2. Begränsa (Reduce)

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

Vi har en direkt hypotesdriven forskning och har extremt lång erfarenhet av dessa modeller. Inga djur kommer därför gå till spillo pga oerfarenhet. Alla försök syftar direkt till att förstå de mekanismer som är viktiga för beroende och därmed utveckla nya farmakologiska behandlingar.

Inga djur används i två försök eftersom det finns en risk att drogadministration kan påverka djuren i senare försök.

3. Förfinna (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.

Det finns väletablerade djurmodeller som studerar komplexa och relativt komplicerade beteenden som beroende innebär. Dessa metoder har varit grunden till de läkemedel som idag används för behandling av alkoholberoende samt två stora genombrott om potentiella substanser som testas klinisk för alkoholberoende.

Smärtlindring i samband med operation underlättare djuren situation. Idag används gasnarkos, vilket snabbt går ur kroppen och ger minimal påverkan på djuren. Djuren situation, vikt och hälsa monitoreras dagligen efter operation. Djuren har tillgång till mat, vatten och bomaterial innan och efter operation.

Följande ska fyllas i av nämnden

Försöket ska utvärderas i efterhand Ja Nej

Eventuella tillägg eller ändringar som nämnden har beslutat