

Bilaga 1 – Populärvetenskaplig sammanfattning

Den populärvetenskapliga sammanfattningen ska publiceras på Jordbruksverket webbplats. Språket ska därför vara lättförståeligt även för de som inte arbetar med försöksdjur samtidigt.

Titel

Musmodell för att studera ett nytt sätt att bromsa bröstcancerutveckling.

Försökets varaktighet

~~2011-01-01 - 2014-12-31~~ 5 år

Sökord (nyckelord, max 5)

Bröstcancer, EMT, metastaser, FoxF1, WAP-Myc

Försökets syfte (enligt 3 kap 1 § SJVFS 2012:26) – markera med kryss

Grundforskning	X
Vilka effekter sjukdomar, ohälsa eller annat avvikande tillstånd har på människor, djur eller växter samt hur de ska undvikas, förebyggas, diagnosticeras eller behandlas	
Utvärdering, påvisande, reglering eller modifiering av fysiologiska tillstånd hos människor, djur eller växter	X
Forskning som syftar till förbättring av djurens välfärd	
Utveckling, tillverkning eller testning av kvalitet, effekt och säkerhet av läkemedel, livsmedel, foder och andra ämnen eller produkter	
Artskydd	
Skydd av den naturliga miljön för att bevara människors eller djurs hälsa eller välfärd	
Rättsmedicinska undersökningar	
Användning i högskoleutbildning eller i utbildning som syftar till att förvärva, upprätthålla eller utveckla yrkesfärdigheter	
Upprätthållande av kolonier av genetiskt förändrade djur som inte används i andra försök	

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

En tumörcell kan antingen vara benign (godartad) eller malign (elakartad). En benign tumör ger bara lokala besvär, sprider sig inte till andra delar i kroppen och kan avlägsnas kirurgiskt. En malign tumör har däremot förmågan att bilda metastaser och att tränga in i omkringliggande vävnad. Detta sker genom att tumörceller blir rörligare, kan invadera blod- eller lymfkärl och via dessa nå andra organ. Att cancerceller kan göra detta beror på genetiska förändringar som leder till att cellen får ökad förmåga att förflytta sig och möjlighet att ignorera normala gränser och signaler. Man räknar idag med att över 90% av dödsfallen i cancer orsakas av metastaser.

Vi har identifierat en ny signalväg som involverar FoxF1 och orsakar denna förändring i bröstcancer cellers beteende. Vidare har vi visat att en aktiv signalväg är förknippad med sämre överlevnad hos kvinnor med bröstcancer, och med en mycket snabbare tumörtillväxt i djurmodeller (publicerat i Cancer Research, 2010). Om vi kan styrka att blockering av cellens möjlighet att aktivera signalvägen bromsar brösttumörers tillväxt och progression (övergång till mer elakartade stadier) skulle detta innebära att vi identifierat en ny måltavla för att bekämpa cancer med läkemedel.

För att undersöka detta ämnar vi använda det s k Cre-loxP systemet för att inaktivera den gen, FoxF1, som vi tror är kritisk i bröstkörtel-epitel och utnyttja en transgen musmodell (WAP-Myc) för att inducera brösttumörer. Vi förväntar oss att inaktivering av genen i fråga leder till långsammare tumörtillväxt och fr a till mindre benägenhet att sprida sig.

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

Om vi kan styrka att blockering av cellens möjlighet att aktivera signalvägen bromsar brösttumörers tillväxt och progression (övergång till mer elakartade stadier) skulle detta innebära att vi identifierat en ny måltavla för att bekämpa cancer med läkemedel.

Vilka arter ska användas och antalet individer?

Genmodifierade möss. Antalet möss som kommer användas uppskattas till 1500. De flesta ungar avlivas efter genotypering p g a fel genotyp eller kön, vilket är en förklaring till det förhållandevis stora antalet djur.

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

Försöken går ut på att låta WAP-Myc honor bli dräktiga, vilket inducerar transgenen och leder till att brösttumörer utvecklas. Då bröstkörtlarna är icke-essentiella organ som är yttligt belägna, kan primärtumören tillåtas växa till en diameter av 20

mm innan avlivning, utan påverkan på djurens allmäntillstånd. Djuren hålls under noggrann och regelbunden uppsikt, tätare i takt med att tumörerna blir större, och avlivas vid tecken på försämrat allmäntillstånd.

3R-aspekter

1. Ersätta (Replace)

Förklara varför djur måste användas och varför djurfria alternativ inte kan användas.

Vi har använt in vitro-metoder (biokemiska, molekylärbio-logiska och cellbiologiska) så långt det varit möjligt. Projektet är dock nu i en fas där in vitro-resultatens relevans måste testas i djur.

2. Begränsa (Reduce)

Förklara hur ni har försäkrat er om att använda så få djur som möjligt.

Det totala antalet honor som kommer att tillåtas utveckla tumörer kan inte preciseras, då antalet individer som krävs för statistiskt säkerställda resultat beror av variabiliteten inom grupperna, såväl som genomsnittlig skillnad mellan grupper. En rimlig skattning är dock ca 20 djur per grupp, d v s totalt ca 40 djur.

3. Förfina (Refine)

Förklara valet av art och varför den valda djurmodellen är den mest förfinade. Beskriv de insatser som görs för att minimera djurens eventuella lidande.

Mus är enda djurart som möjliggör den här typen av genetiska modifieringar. Vi kommer använda följande genetiskt modifierade stammar: WAP-Myc, WAP-Cre, FoxF1^{-/+} och FoxF1 fl/fl alla på C57Bl/6 bakgrund. Ingen av de genetiska förändringarna, utom WAP-Myc, innebär någon olägenhet för djuren. WAP-Myc honor utvecklar brösttumörer; se ovan.

Följande ska fyllas i av nämnden

Försökets svårhetsgrad

Ringa svårhet Måttlig svårhet Avsevärd svårhet Terminal Terminal/organ

Utvärdering i efterhand

Försöket ska utvärderas i efterhand Ja Nej

Om ja, ange i vilka delar och ur vilken aspekt.

Tillägg eller ändringar som påverkar den populärvetenskapliga sammanfattningen

Observera att nämnden här endast ska notera ändringar eller tillägg som behövs för att den populärvetenskapliga sammanfattningen ska bli korrekt.

