

## Bilaga 1 – Populärvetenskaplig sammanfattning

### Titel

Rollen av plasmakontaktsystemet i regleringen av den mikrovaskulära permeabiliteten.

### Försökets varaktighet

5 år

### Sökord (nyckelord, max 5)

Plasma kontaktsystem, hereditär angioödem

### Försökets syfte (enligt 3 kap 1 § SJVFS 2012:26)

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	
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).

Reglering av vaskulär permeabilitet är en viktig fysiologisk mekanism. Då den vaskulära barriären inte är tät, sker det läckage av vätska från blodet till den omgivande vävnaden varvid vävnaden svullnar (ödem). Ödem är ett vanligt symptom som kan förekomma efter trauma, kirurgiska ingrepp, i allergiska reaktioner eller vid metabola sjukdomar. Ödem kan uppstå i många vävnader, i huden, lungorna eller i hjärnan och kan leda till allvarliga konsekvenser såsom i andningssvårigheter och i värsta fall till döden. Bradykinin är ett hormon som produceras av plasma kontaktsystem som inkluderar koagulationsfaktor XII, plasma kallikrein, kininogen och C1-esteras inhibitor. Överdriven bradykinin aktivitet är orsaken till en ärftlig sjukdom, hereditärt angioödem, som är sällsynt men potentiellt livshotande sjukdom.

Mekanismer som utlöser ödem i huden och signaleringsvägar som bidrar till ökad vaskulär permeabilitet är till stor del okända. Vi har tillgång till möss som saknar var och en av komponenterna i kontakt systemet (faktor XII, plasma kallikrein, kininogen, C1-esteras inhibitor) samt möss som saknar bradykinin receptorer (B1-och B2-receptorn) och möss med mutant FXII. Med hjälp av dessa möss kommer vi att kunna analysera bidrag av de ovan nämnda komponenterna till ödembildning. Inhibering av vaskulärt läckage har många medicinska applikationer i sjukdomar som resulterar i ödembildning. Vårt mål är att förstå rollen av plasma kontakt system i dessa processer och därmed bidra till identifiering av nya terapeutiska mål och utveckling av nya behandlingsstrategier.

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

Det här projektet förväntas att bidra till etablering av kontaktsystemet som ett nytt mål för läkemedelsbehandling i sjukdomar som resulterar i ödembildning och i inflammatoriska sjukdomar. Experimenten främjar främst människor.

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

Musstammen C57 Bl/6J (och 129 SvJ som kontroll för C1-inhibitor möss) och våra knock-out stammar som är defekta på FXII, kallikrein, kininogen, C1-inhibitor, B1-B2 receptor eller kombinationer därav (s.k.dubbel knock-outer som saknar två gener). Alternativt har mössen FXII mutation (T328K-FXII) eller överuttrycker PPX (fosfatas som degraderar PolyP). Eftersom tillståndet avser 5 år, vill vi ansöka för användandet av 1000 djur, dock är det högst osannolikt att så många kommer att användas.

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

Svårhetsgraden är ringa eftersom djuren avlivas i direkt anslutning till experimentet medan de fortfarande är nersövda. I vissa fall injiceras en antikropp i sövda möss (isofluran) 20-24h före experimentet varefter mössen vaknar upp snabbt och vi förväntar oss inte att det ska medföra obehag för mössen.

## 3R-aspekter

## 1. Ersätta (Replace)

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

Ödembildning är en komplicerad process som inte kan "avbildas" i en cellkultur. Vaskulärt läckage beror på kärlväggen, plasma flödet och den omgivande vävnaden. Musmodeller betraktas som det bästa tillgängliga alternativet för att undersöka bidrag av plasma proteiner för vaskulär permeabilitet *in vivo* med applikationer för behandling av humana ödemsjukdomar.

## 2. Begränsa (Reduce)

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

Experimenten designas så att minsta möjliga antal möss används, dock tillräckligt många för att uppnå statistiskt signifikanta resultat (det exakta antalet kan variera beroende på typen av experiment).

## 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:

Våra musmodeller som saknar koagulations proteiner (knock-out) är en korsning (crossbreed) med musstammen C57Bl/6J och effekterna kan jämföras vid användandet av samma genetiska bakgrund (i fall av C1-inhibitor möss kommer vi att använda 129 SvJ som kontroll). Jämförelse mellan möss och människor kan också dras eftersom fenotypen hos möss med brist på en viss koagulationsfaktor liknar den hos patienter som saknar en motsvarande faktor.

Djuren kommer att få fullständig anestesi och vara smärtfria under experimentet. Djuren kommer att avlivas innan de vaknar upp.

## Följande ska fyllas i av nämnden

Försöket ska utvärderas i efterhand  Ja  Nej

Eventuella tillägg eller ändringar som nämnden har beslutat

Ringa svårhetsgrad