

Bilaga 1 – Mall/Rubriker för den populärvetenskapliga sammanfattningen

Titel

Studier av kranskärlsfunktionerna Coronary Flow Reserve (CFR) och Coronary Flow Velocity Reserve (CFVR) i gnagare

Sökord (key words, max 5)

Kranskärlsfunktion, imaging, gnagare

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

(2) Överbryggande eller tillämpad forskning med följande målsättningar:

(a) Undvikande, förebyggande, diagnos eller behandling av sjukdom, ohälsa eller annan avvikelse eller deras effekter på människor, djur eller växter.

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

Att studera och utvärdera kardiovaskulära funktioner med imaging i gnagare med hjärt- och kärlsjukdom.

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

Vi har i vårt lab utvecklat ultraljudsbaserade metoder för att studera kranskärlsfunktion och åderförkalkningsutveckling hos möss, kaniner och råttor. Ultraljud gör det möjligt att följa sjukdomsutvecklingen från utsidan av bröstkorgen på sövda djur. Coronary flow velocity reserve (CFVR) är en klinisk etablerad metod där ämnen som påverkar hjärtats kranskärl används för att registrera flödesförändringar till följd av kärlvidgning i hjärtmuskulaturen. På så sätt kan vi undersöka hjärtats reservkapacitet som vid sjukdom kan vara kraftigt försämrad. Med hjälp av dessa tekniker kan vi utföra skonsamma djurförsök med hög relevans för humanbiologin och sjukdomsprocesser. Teknikerna är överförbara till kliniska resultat (hos människa) och kan ses som överbyggande forskning. Resultaten kan hjälpa oss att förstå hur sjuka hjärtan fungerar och hur vi eventuellt kan påverka dem att bli bättre med framtida läkemedel. Människor drabbas i hög grad av hjärt- och kärlsjukdom, så ett stort medicinskt behov finns för att kunna hjälpa dessa patienter.

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

Vi förväntar oss att få en ökad förståelse för vilka verkningsmekanismer som ligger bakom kärlförändringar i hjärtat i djurmodeller. Förhoppningsvis kan vi också då dra slutsatser om hur vi skulle kunna förbättra hjärtfunktionen i djuren. Med den insikten kan vi stötta forskningen för patienters behov vid hjärtsjukdom.

Vilka arter ska användas, och hur många djur?

Vi har för avsikt att använda olika traditionella musstammar samt även varianter av genmodifierade möss. Totalt 3000 möss. Även olika traditionella råttstammar och varianter av genmodifierad råttor kommer att användas i försöken. Totalt 600 råttor.

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

Eventuella kirurgiska ingrepp utförs under narkos och smärtlindring. Djuren vaknar under övervakning med värmedyna och tillskott av vätska. När djuren är helt vakna får de återgå till sina burar i djuravdelningen, med fri tillgång till mat och dryck. En kortare dåsighet av djuren är förväntad direkt efter uppvaknandet

men födo- och vattenintag påverkas inte nämnvärt.

Djuren kommer att sövas vid högst 5 tillfällen under studietiden och vid det avslutande försöket. Alla ingrepp och undersökningar sker under narkos.

De genmodifierade djuren växer och förökar sig som vanliga möss. Ingen ökad känslighet för narkos eller andra ingrepp har observerats. Vi förväntar oss inte att kombinationen av de olika transgena/knockade djurmodellerna medför andra komplikationer än hos bakgrundsstammarna.

Kolesterolblandningen i fodret kommer att ligga på så låg nivå att inga biverkningar kommer ses inom försöksperioden.

Diabetes kan hos råttor efter längre tid, 2-3 månader, orsaka gråstarr, ökad törst och ökade urinmängder, men dessa komplikationer förväntas inte förekomma i samma utsträckning hos möss. Djuren vägs och små blodprov för blodsockerbestämning tas 1 gång i veckan eller varannan vecka, endast en droppe per gång. Inga komplikationer förväntas, men skulle djuren uppvisa vikt förlust och tecken på uttorkning, injiceras insulin under huden 3-6 dagar/vecka. Vätsketerapi vid vätskebrist kan även ges genom injektion i buken eller under huden.

Ämnen och reagens som ges till djuren har tidigare använts på djur eller människa utan påvisad giftighet. De ämnen som används vid ultraljudsundersökningarna för att påverka blodkärlen är en del av undersökningsmetoden vid patientundersökningar och har inte visat några bieffekter.

Hypoximodellen är enligt vår erfarenhet inte skadlig för djuren. 16,5 % syrgas motsvarar en höjd på 2500 m och 12,5 % syrgas motsvarar en höjd på 4500 m över havet. Hypoxi med syrgasmättnad ner till 12,5% är testat på friska personer och kranskärlssjuka patienter utan större obehag.

Vårt mål är att utföra försöket under så förhållanden som liknar kroppens normala förhållanden så mycket som möjligt. Detta innebär att vi vill undvika att djuren utsätts för onödig smärta och stress, då detta kan påverka resultaten. Ingreppen är dock nödvändiga för att kunna studera kranskärlsfunktionen och för att få mesta möjliga information av varje enskilt djur.

Om något djur uppvisar ett avvikande beteende eller ser ut att må dåligt under någon del av försöket avlivs det snarast.

Sammantaget bedöms därför svårighetsgraden som måttlig.

3R-aspekter

1. Ersätta (Replace)

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

Blodkärlspåverkande ämnen kan också i viss utsträckning utvärderas i cellkulturer. Dessa kan i dagsläget dock inte ersätta, bara komplettera de aktuella försöken. Framförallt kan inte cellkulturerna efterlikna komplexiteten och fysiologin i heldjursförsök, som t.ex. samspelet mellan nerver, blodcirkulation, ämnesomsättning och immunsystem.

2. Begränsa (Reduce)

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

Vi har erfarenhet och resultat från tidigare utförda studier som ligger till grund för hur många djur som behövs för att ge tillförlitliga resultat. Vi samarbetar också med statistiker som ger oss ytterligare underlag för att beräkna hur stora djurgrupper som behövs för att ge tillförlitliga resultat. Det är av stor vikt att rätt antal djur används så att försöken inte blir onödiga.

Våra tekniker med ultraljud gör också att vi kan följa hjärtats och blodkärlens funktion före sjukdomens inträde och under utvecklingen av sjukdom hos varje enskilt djur. Detta ger möjlighet till mer tillförlitliga resultat och därmed kan både försökens tid och antal djur minimeras.

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.

Mus och råtta är de mest välkarakteriserade arterna i sammanhanget när det gäller fysiologi, anatomi, historiska data i litteraturen, reagens och stammar. Båda djurmodellerna finns även i olika genmodifierade varianter som avspeglar och liknar de sjukdomar som vi människor har. Det kan gälla områden som t.ex. fetma, diabetes, hjärt-kärlförändringar och blodfetter. De gör just dessa modeller relevanta att använda för forskning i området för funktionella kranskärlssjukdomar. Många undersökningar som görs på människor kan även utföras på dessa djurarter och det underlättar både tolkning och utvärdering av resultat.

Följande ska fyllas i av nämnden

Försöket ska utvärderas i efterhand Ja Nej

Eventuella tillägg eller ändringar som nämnden har beslutat