

Bilaga 1 – Mall/Rubriker för den populärvetenskapliga sammanfattningen

Titel

Mekanismerna bakom värmevallningar, undersökning av effekterna på svanstemperatur mätt med värmekamera efter administration av en CGRP-antagonist till möss

Sökord (key words, max 5)

hot flashes, calcitonin gene-related peptide (8-37), Animal Experimentation

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

Grundforskning.

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

Majoriteten av alla kvinnor i övergångsåldern drabbas av klimakteriebesvär i form av plötsligt påkommens svettning och värmekänsla (svettningar och värmevallningar eller så kallade flusher) som ofta påverkar livskvaliteten negativt. Östrogenbehandling är den i särklass mest effektiva behandlingen, men denna behandling kan eller vill inte alla kvinnor använda av olika skäl, så som till exempel kontraindikationer. Alternativa behandlingsmetoder finns, men är inte lika effektiva. Vi känner till en del om bakgrundsmekanismerna bakom flusher, och styrningen av temperatur-regleringen i hjärnan verkar vara involverad i detta, liksom även kroppsegna opioider. Vi har också i tidigare studier sett att Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), en potent blodkärls-vidgare, verkar vara involverad i flusherna då den ökar i perifert blod hos kvinnor med flusher. Vi har satt upp en djurmodell (Diarienummer) för värmevallningar och avser testa en del hypoteser avseende CGRP i denna modell. Vår djurmodell bygger på att man opererar bort äggstockarna på möss vilket leder till att de får en förändrad reglering av kroppstemperaturen. För att utlösa en vallning får de sedan springa i 15 minuter på ett löpband eller i ett springhjul. Vallningen registreras som en ökad temperatur (pga ökad genomblödning) i svansens hud och mäts med hjälp av värmekamera. Den studie som nuvarande ansökan gäller syftar till att undersöka hur variationen i hjärninfarkternas storlek och mortaliteten påverkas av att olika faktorer i försöksupplägget varieras. Det vi hoppas uppnå är försöksuppsättning som minimerar variationen i infarktstorlekarna och mortaliteten i syfte att uppnå tillförlitliga resultat med färre djur. Förvånansvärt få tidigare studier har ägnats åt detta, och vi tror att resultaten inte bara kommer vara av vikt för vår grupp, utan även för andra forskare.

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

Vi vill testa huruvida en CGRP-antagonist kan hämma de experimentellt utlösta flusherna.
Vi vill också undersöka om opioider har en påverkan på temperaturregleringen genom att både stimulera och blockera opioidreceptorerna κ och μ och se hur detta påverkar vallningsbenägenheten.

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

Om vi får en ökad kunskap om mekanismerna bakom flusher kommer det förenkla utvecklingen av framtida alternativa behandlingsmetoder. Om CGRP-antagonister kan hämma flusherna borde det finnas utrymme för vidareutveckling av denna substans för kliniskt bruk i mänskliga.

Vilka arter ska användas, och hur många djur?

Art: Mus
Antal djur: 500

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

Postoperativ smärta hanteras genom att engångsdos med Temgesic ges innan operationen. Djuren kommer under mätningarna att hållas fixerade med en så kallad restrainer i upp till 15 minuter, kortast möjliga tid tillämpas. Vi skulle föredra att inte ha dem fixerade och kommer försöka utan, men eftersom det är så modellen hittills har använts så avser vi försöka med fixering om det inte fungerar tillfredställande utan.
Svårighetsgrad; Måttlig svårighetsgrad.

3R-aspekter

1. Ersätta (Replace)

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

CGRP-antagonister är inte färdigutvecklade för mänskligt bruk avseende bl.a. säkerhetsaspekter och är därför ej tillgängliga för detta bruk. Om resultaten slår väl ut kan humana studier i en framtid bli aktuella, men först efter vidare utveckling av CGRP-antagonister.

2. Begränsa (Reduce)

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

I varje försöksomgång behövs 8 djur per grupp och i försöken med läkemedelsbehandling är det 4 grupper (med och utan äggstockar och med eller utan behandling - 32 djur per försök)

2. Vi kommer behöva testa flera olika doser av läkemedel

3. Förfina (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.

Eftersom vi senare avser att använda genmodifierade djur är mus den lämpligaste arten. Mus passar även för de analyser vi ämnar utföra, då temperaturförändringar enkelt kan mätas i svansen på avstånd med värmekamera.

Följande ska fyllas i av nämnden

Försöket ska utvärderas i efterhand Ja Nej

Eventuella tillägg eller ändringar som nämnden har beslutat