

Bilaga 1 – Mall/Rubriker för den populärvetenskapliga sammanfattningen

Titel

Reglering av celledelning och differentiering i hjärntumörer hos mus.

Sökord (key words, max 5)

Hjärntumörer, genreglering, differentiering, celledelning, transplantation

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

Syftet med projektet är att utveckla förståelse om hur bildandet av hjärntumörer av typen gliom regleras. En förutsättning för att kunna utveckla nya och mer effektiva behandlingsmetoder mot denna svåra tumörtyp är att vi utökar vår kunskap om de molekylära processer som bidrar till dess uppkomst. I detta projekt avser vi att undersöka hur gener som under normala förhållanden reglerar neurala och embryonala stamceller kan påverka bildningen av gliom.

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

För att förklara tillväxten av tumörer har två olika modeller föreslagits: 1) "Den stokastiska-modellen"; där majoriteten av alla tumörceller kan dela på sig. 2) "Stamcellsmodellen" där tumörtillväxten beror på ett mindre antal celler med stamcellsegenskaper (cancerstamceller). Stamcellsmodellen har på senare år rönt stort intresse bl.a då den kan förklara varför höggradiga tumörer är svåra att behandla med strålning och cellgifter. Stamceller anses vara mer resistent mot dessa behandlingar. Om stamcellsegenskaper är betydelsefulla för tumörceller så innebär det att kunskapen om dessa egenskaper är av stor betydelse för att förstå och slutligen hindra tumörens tillväxt. Förhoppningsvis kan inaktivering av gener som styr stamcellsegenskaper blockera tumörtillväxt. Med de i ansökan föreslagna försöken kan vi undersöka hur hjärntumörens tillblivelse, tillväxt och överlevnad påverkas av dessa faktorer. Dessutom ämnar försöken undersöka den biologiska grunden till varför retinoidsyra endast uppvisar begränsad förmåga att hindra tumörtillväxt.

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

Projektets syfte är att öka förståelsen om hur bildandet och tillväxten av hjärntumörer, hos barn och vuxna, av typen gliom, regleras på molekylär nivå. En förutsättning för att kunna utveckla nya och mer effektiva behandlingsmetoder mot denna svåra tumörtyp är att vi ökar kunskapen om de grundläggande molekylära processer som bidrar till dess uppkomst. Gliom är den vanligast förekommande primära hjärntumören hos vuxna. World Health Organization har delat in gliom i en 4-gradig skala, baserat på histo-patologiska kriterier, men även utifrån vilken klinisk prognos (malignitetsgrad) som är förknippat med tumörtypen. Både låg- och högmaligna gliom växer invasivt i hjärnan och dessutom har låggradiga tumörer en förmåga att övergå i mer maligna former (d.v.s till ett höggradigt gliom). Den mest maligna formen av gliom, glioblastom, är idag obotlig och medellivslängden efter diagnos är endast 15 månader. Det krävs således en intensiv forskarinsats för att förstå och kunna behandla dessa tumörer vilka, till skillnad från många andra nu behandlingsbara tumörsjukdomar, snabbt leder till en säker död. Med kunskap om vilka tumörer som svarar på behandling med retinoidsyra så ökar chanserna att kunna definiera de patienter för vilka det är meningsfullt att inkludera retinoidsyra i terapin. Fördjupade insikter i varför vissa tumörceller inte mognar ut och slutar dela på sig som svar på retinoidsyra öppnar dessutom möjligheter för att angripa även de mest aggressiva och maligna tumörerna.

Vilka arter ska användas, och hur många djur?

Mus, 1500

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

Förväntad svårhetsgrad: måttlig.

I samband med operationen ges djuren adekvat smärtlindring varför de negativa effekterna kan antas vara minimala. Efter transplantationerna kommer mössens allmäntillstånd att följas noga och alla möss som uppvisar avvikande beteende pga av tumörernas tillväxt kommer att avlivas. Tumörerna kommer alltså inte att tillåtas växa så pass mycket att de påverkar mössen hälsotillstånd och deras normala beteende i allt för stor utsträckning.

3R-aspekter

1. Ersätta (Replace)

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

Hjärntumörers tillväxt är ett samspel mellan tumörceller och den omgivande vävnaden. Detta gör det absolut nödvändigt att studera tumörtillväxt i levande vävnad.

In vitro studier av cancerstamceller och stamcellsgener kommer dock att utföras parallellt med djurstudierna. Naturligtvis är dessa studier av vikt för förståelsen om de grundläggande mekanismer som reglerar uppkomsten av hjärntumörer.

2. Begränsa (Reduce)

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

Genom att i förväg studera hur de relevanta faktorerna påverkar tumörcellers tillväxt och överlevnad i cellkultur så kan vi ytterligare förfinas försöksprotokollen och reducera antalet parametrar som skall testas i djur. Detta reducerar antalet djur som behövs tas i anspråk för försöket. Användandet av IVIS teknologin möjliggör för oss att följa tumörutvecklingen i det levande djuret och få kvantifierbara data under försökets gång. I och med att vi inte behöver avliva djuren vid varje mät punkt så hoppas vi kunna reducera antalet försöksdjur.

3. Förfinas (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 utgör en relevant och etablerad modell för studier av tumörer, då nervsystemet hos mus har stora likheter med människans. Mössen som vanligtvis används för xenograftexperiment är vuxna möss som saknar tymus, sk. nakenmöss. Alternativt används sk. "Severe Combined Immunodeficiency" (SCID) möss som saknar T och B lymfocyter. Vi kommer att behöva prova vilken typ av möss som lämpar sig bäst för våra försök. Dessa möss har icke fungerande immunsystem, vilket krävs för att mössen inte skall avstöta de transplanterade mänskliga cellerna. Mössen inhandlas från reguljära leverantörer av djur avsedda för forskning. Med användandet av IVIS teknologin vi att i framtiden kunna möjliggöra en slutpunkt innan hjärntumören nått en sådan storlek så att den orsakar neurologiska symptom och lidande. Vidare kommer experimenten att förbättras då vi ej behöver korrelera mellan olika försöksdjur.

Följande ska fyllas i av nämnden

Försöket ska utvärderas i efterhand Ja Nej

Eventuella tillägg eller ändringar som nämnden har beslutat