

## Bilaga 1 – Mall/Rubriker för den populärvetenskapliga sammanfattningen

### Titel

Undersökning av genetiska faktorer med påvisad koppling till diabetiska njursjukdomar

### Sökord (key words, max 5)

Diabetes nefropati, djurmodell, diabeteskomplikationer

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

Syftet med försöket är att generera en musmodell för diabetes nefropati för att kunna undersöka patomekanismen som är involverad i denna diabetiska njurkomplikation. Målet är att kunna utveckla nya diagnostiska metoder samt nya specifika mediciner mot njursjukdomar.

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

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

Målet är att undersöka genetiska faktorer som påverkar njurpatologin i diabetiska djurmodeller. Gener som påvisat koppling till diabetisk nefropati i människor kommer att undersökas i genetiskt definierad djurmodell för typ 1 diabetes. Med dessa modeller kommer vi att kunna verifiera genernas koppling till diabetisk nefropati i människor, samt karakterisera hur njurpatologin utvecklas. Detta kommer att ge oss möjlighet att undersöka underliggande molekylära mekanismer som är involverad i sjukdomsförloppet.

Diabetes mellitus drabbar ca 4% av världens befolkning och sjukdomsfrekvensen ökar kontinuerligt. Ca 30% av diabetespatienterna drabbas av blodkärlskomplikationer som är den främsta orsaken till njursvikt, blindhet och lemamputationer. Diabetisk njursjukdom är genetiskt betingad men man känner fortfarande inte till dess patomekanismer hos de drabbade patienterna. Njurkomplikationen är den vanligaste dödsorsaken bland diabetiker.

Glomerulus är njurens filtreringsenhet som normalt filtrerar små molekyler från blodet till urinen och förhindrar filtrering av större molekyler såsom albumin och immunoglobuliner. Vid ett flertal sjukdomstillstånd är filtret skadat och blodproteiner läcker ut till urinen (proteinuri). Proteinuri är ett tecken på en pågående sjukdomsprocess i njurarna som oftast leder till nedsatt njurfunktion och i värsta fall till total kollaps av njurarna. Ca 60% av alla njursjukdomar som leder till njursvikt och dialysbehandling hos människan har sitt ursprung i glomeruli. Diabetisk nefropati (DN) är den främsta orsaken till terminal njursvikt och den enda behandlingen som idag kan erbjudas dessa patienter är dialys och njurtransplantation. Detta är ett enormt kliniskt problem eftersom behandlingen av dessa patienter upptar en stor andel av sjukvårdsbudgeten.

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

Identifiering och karakterisering av gener som predisponerar för DN skulle ge värdefull information om mekanismen bakom sjukdomen. Dessutom skulle det möjliggöra identifiering av patienter som löper risk att utveckla DN, samt utveckling av nya terapeutiska metoder och njurspecifika mediciner som kan lindra lidandet som dessa patienter genomgår.

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

Mus, 1000 djur/år

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

Experimentet som beskrivs i denna ansökan innebär endast mild eller måttlig stress för djuren med mild övergående smärta. Det operativa ingreppet på möss i långtidstudien kommer att utföras under lätt nakos och kräver inga stygn eller postoperativ eftervård.

### 3R-aspekter

#### 1. Ersätta (Replace)

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

En anledning till varför man har så lite kunskap om hur diabetiska njursjukdomar utvecklas i människa är avsaknad av tillförlitliga djurmodeller som efterliknar den humana sjukdomen. Genetiska analyser av DNA från diabetes nefropati (DN) patienter har framgångsrikt används för att identifiera ett flertal genetiska områden som är förknippade med DNA, men man har ännu inte lyckas identifiera några gener som är involverad i sjukdomsprocessen. Ett flertal kandidat gener har påvisats i en omfattande genome wide associations analys. Nästa steg i jakten på gener som orsakar DN är att ta generna som identifierats i humana

studier och analysera dessa i musmodeller. Dessa studier kan ej genomföras i cellkulturer in vitro.  
Vi hoppas kunna bidra med ny viktig kunskap genom att utföra funktionstudier i ny tänkbara djurmodeller för njurkomplikationer.

## 2. Begränsa (Reduce)

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

Akitamöss förökar sej långsammare och ger färre ungar/kull jmf med kontroll C57 BL/6 möss därför måste antalet avlar ökas för att ehålla tillräckligt med hanar med korrekt genotyp. Antalet avkomma från våra tidigare Akita-avlar har varit 5,2 ungar /kull varvid vi uppskattar att 45-50 kullar behövs per njurspecifik KO linje för att få tillräckligt med hanar med önskvärd genotyp. Möss med icke-önskvärd genotyp avlivs. Eftersom det existerar variation mellan enskilda individer kommer vi att använda 40 hanar fördelade på fyra genotypgrupper för att försäkra oss om att vi erhålla statistiskt pålitliga resultat. Baserat på tidigare erfarenhet av Akita-avel planerar vi att använda 10 hanar och 20 honor / KO-linje för att få ca 250 ungar bland vilka vi förväntar oss kunna identifiera 40-hanar med korrekt genotyp.

För att upprätthålla Akita-linjen samt för att generera hanar med korrekt genotyp för experimentet uppskattar vi att vi behöver 300 djur per muslinje.

300 möss x 10 linjer = 3000

Experimentet kan eventuellt behöva upprepas (långtidsstudie) för några av generna och vi uppskattar att vi behöver totalt 5000 djur under en femårs period.

## 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.

Vi har valt att använda Mus musculus eftersom de tillgängliga transgena metoderna används rutinmässigt i denna mammalie modell. Speciellt C57BL/6 stammen som det är den mest använda genetiska bakgrunden för genetiskt modifierade möss som används som modeller för humana sjukdomar. Stammen är välkarakteriserad, robust och lätt att avla. Dessutom är både Akita mössen och de njurspecifika knockout möss som redan finns tillgängliga i vårt labb på C57BL/6 bakgrund.

## Följande ska fyllas i av nämnden

Försöket ska utvärderas i efterhand  Ja  Nej

Eventuella tillägg eller ändringar som nämnden har beslutat