

Bilaga 1 – Mall/Rubriker för den populärvetenskapliga sammanfattningen

Titel

Studie av blodkärlstillväxt och utmognande i råtthornhinnor

Sökord (key words, max 5)

Blodkärlsbildning, rått, hornhinna, öga

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

a. Grundforskning.

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

Syftet med försöket är att studera händelseförloppet - i tid och rum – avseende de små blodkärlens tillväxt och utmognad efter skada på hornhinna. Man kommer att fastställa tidpunkten för en särskild form av kärldelning samt identifiera vilka celler som medverkar i processen. Dessutom kommer man att analysera förändringen av genuttrycket i den lokala vävnaden, och på så sätt identifiera olika genfamiljer vilkas uttryck korrelerar med kärldelning. Efter det att de ansvariga generna har identifierats, kommer man att mäta deras uttryck och nivåer i vävnaden. Man kommer att studera ökningen alternativt hämningen av kärldelningen och utmognaden genom att tillföra läkemedel som hämmar kärlets mogningsprocess samt antikroppar mot dessa ämnen.

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

Syftet med dessa försök är att utforska faktorer som kontrollerar de små kärlets utmognad. Denna utmognad tros vara en av de viktigaste orsakerna varför de nuvarande blodkärlshämmande läkemedlen misslyckas att under längre tid förhindra kärntillväxten som sker vid ögonsjukdomar och cancer. Vi har nyss utvecklat en ny metod för att studera kärnbildning och utmognad på det enskilda blodkärlens nivå. Denna metod gör det möjligt att för första gången isolera specifika faktorer som kontrollerar blodkärlens utmognad. Vidare är det möjligt att med denna teknik följa effekten av stimulerande eller hämmande substanser på blodkärlens utveckling in vivo

De vetenskapliga frågeställningarna som skall besvaras är:

1. Vilken är den optimala tidpunkten för kärldelning i vår modell, och under vilka omständigheter förekommer detta på det mest effektiva sättet?
2. Vilka proteiner eller antikroppar har förmågan att bromsa eller snabba på kärldelning, och vilken administreringsväg är den bästa för kärnbildning i hornhinnan?
3. Vilka specifika gens och genfamiljers uttryck förändras i den kärnbildade vävnaden när kärldelning sker, och vilken är den genetiska tidsramen för detta?
4. Är skillnaderna i genuttrycket signifikanta, och i så fall för vilka gener? Reflekteras dessa förändringar i proteinnivå?

Med dessa försök vill vi utforska vilka mekanismer som kan orsaka den resistensutvecklingen som vi idag ser mot nuvarande blodkärlshämmande behandlingar (anti-VEGF behandling), och förhoppningsvis identifiera nya målproteiner och nya mekanismer för att hämma eller fördröja denna resistens.

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

Vi vill få bättre förståelse för blodkärlens tillväxt och utmognad. Dessutom önskar vi finna nya kandidatmolekyler, gener och mekanismer, som är specifika för kärldelningen och som inte är beroende av den potentiella tillväxtfaktorn VEGFA. Detta skulle kunna leda till nya behandlingsalternativ för anti-VEGF resistent blodkärl i ögat eller i tumörer, och på så sätt förhindra eller fördröja blindhet och dödlighet i cancer.

Vilka arter ska användas, och hur många djur?

Upp till 520- Wistar hanrättor + 30 Sprague Dawley

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

Infektion eller inflammation (men dessa kan behandlas). Den kirurgiska proceduren är skonsam, och den postoperativa uppföljningen är kort samt att efter operationen ges djuren smärtlindring. Måttlig svårhetsgrad.

3R-aspekter**1. Ersätta (Replace)**

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

Försöken riktar sig mot dynamiska förändringar i blodflödet och blodkärlen. Dessa förändringar sker endast med befintligt blodflöde i en fysiologisk miljö. Blodflödets egenskaper som mekaniskt tryck samt blodceller och tillväxtfaktorer krävs, vilka inte kan reproduceras in vitro.

Otillfredställande försök har gjorts att studera dessa processer i cellodlingar, men en så komplicerad process som bildning av ett blodkärl kräver studier på djur där alla faktorer och omständigheter finns närvarande.

2. Begränsa (Reduce)

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

Upprepade longitudinella undersökningar in vivo genom konfokal mikroskop kräver färre djur för att dokumentera blodkärlsdelningsprocessen. Dessutom kommer man att använda samma djur för in vivo undersökningarna och för infärgningarna. Man kommer att använda det minsta möjliga antalet djur som behövs för att samla de hornhinneprover för att få adekvat mängd RNA (3 råttor per hornhinneprov). Vi kommer också att använda experimentella grupperingar, med 3-6 djur för varje undersökningstillfälle, som är det minsta som krävs för att åstadkomma tillförlitliga resultat analyser och statistiska tester.

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 använder råttor eftersom den specifika sorten av kärlutmognad som vi kommer att studera har aldrig tidigare observerats i andra arter. Man siktar på att förfina studierna genom att använda icke-invasiva bildundersökningar (fotografier och konfokal mikrosopi), användning av antidot till anestesi, kort kirurgisk tid och kort undersökningstid, adekvat användning av lokal bedövning och smärtlindring, användning av endast ett öga per djur, placering av suturen på den perifera delen av hornhinnan, så drabbar inte den centrala synen. Vidare får djuren bobyggnadsmaterial, gömslen och andra aktivitetsstimulerande tillbehör så att de får en stimulerande miljö. Vid behandlingar och sövning sker hanteringen av djuren under lugna, varma och humana former.

Följande ska fyllas i av nämnden

Försöket ska utvärderas i efterhand Ja Nej

Eventuella tillägg eller ändringar som nämnden har beslutat