

## Bilaga 1 – Populärvetenskaplig sammanfattning

Den populärvetenskapliga sammanfattningen ska publiceras på Jordbruksverket webbplats. Språket ska därför vara lättförståeligt även för de som inte arbetar med försöksdjur samtidigt.

### Titel

Identifiering av mål för terapeutisk intervention för kranskärlssjukdom med ett zebrafisk-modellsystem

### Försökets varaktighet

Januari 2014- december 2018

### Sökord (nyckelord, max 5)

Kranskärlssjukdom, riskfaktorer, zebrafisk, genetik

### Försökets syfte (enligt 3 kap 1 § SJVFS 2012:26) – markera med kryss

Grundforskning	X
Vilka effekter sjukdomar, ohälsa eller annat avvikande tillstånd har på människor, djur eller växter samt hur de ska undvikas, förebyggas, diagnosticeras eller behandlas	X
Utvärdering, påvisande, reglering eller modifiering av fysiologiska tillstånd hos människor, djur eller växter	X
Forskning som syftar till förbättring av djurens välfärd	
Utveckling, tillverkning eller testning av kvalitet, effekt och säkerhet av läkemedel, livsmedel, foder och andra ämnen eller produkter	
Artskydd	
Skydd av den naturliga miljön för att bevara människors eller djurs hälsa eller välfärd	
Rättsmedicinska undersökningar	
Användning i högskoleutbildning eller i utbildning som syftar till att förvärva, upprätthålla eller utveckla yrkesfärdigheter	
Upprätthållande av kolonier av genetiskt förändrade djur som inte används i andra försök	

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

Kranskärlssjukdom (KKS) utvecklas när väggarna i ett eller flera av de blodkärl som försörjer hjärtat med syrerikt blod tjocknar på grund av uppbyggnaden av fett, så kallade "plack". Förståelse för hur uppbyggnaden av dessa plack sker kan leda till utvecklingen av nya läkemedel för behandling av KKS. Sådan medicin är angelägen eftersom KKS är den främsta dödsorsaken i Sverige och i övriga världen, och har en stor inverkan på samhället. Genetiska studier kan vara ett första steg mot att utveckla nya läkemedel för behandling av KKS.

Varje cell i vår kropp innehåller en kopia av vårt DNA. DNA innehåller funktionella delar - eller gener - som innehåller instruktioner för uppbyggnaden av alla proteiner vår kropp kan producera. Dessa proteiner har en oändlig rad olika funktioner och är en förutsättning för liv som vi känner det. Alla människor är ungefär 99,9 % genetiskt identiska, det är således endast 0,1 % av den genetiska informationen som skiljer sig mellan individer och som gör oss alla genetiskt unika. Sådana genetiska skillnader - eller varianter - kan förändra funktionen eller mängden av det protein som produceras om varianterna finns i en gen, eller i de delar av DNA som reglerar produktionen av proteinet. Som ett resultat kan genetiska varianter öka risken för KKS om proteinet de påverkar spelar en roll i processer som är relevanta för KKS, såsom plackutveckling. Identifieringen av genetiska varianter och gener som påverkar risken att utveckla KKS kommer att öka vår förståelse för de processer som är viktiga för sjukdomen. Detta kommer med stor sannolikhet att leda till utvecklingen av nya läkemedel riktade mot proteinet som har producerats av genen i fråga.

Forskare från hela världen har, genom att arbeta tillsammans och kombinera informationen från 2,5 miljoner genetiska varianter i över 63 000 patienter med KKS och 130 000 friska individer, nyligen identifierat genetiska varianter i 46 DNA-regioner som observeras oftare i patienter än hos friska individer. Innan vi kan använda denna information för att utveckla nya läkemedel måste vi identifiera de gener - och därmed de proteiner - via vilka dessa genetiska varianter ökar risken för KKS. Det traditionella sättet för en forskare att angripa problemet skulle vara att, i möss, ta bort en lovande gen belägen inom den relevanta DNA regionen och undersöka om musen uppvisar en ökad risk att utveckla KKS. Detta är dock dyr och tidskrävande uppgift, eftersom de 46 berörda DNA regionerna tillsammans innehåller 450 gener som är mer eller mindre benägna att förklara skillnaderna i risken hos människan att utveckla KKS. Dessutom kan plackutvecklingen endast undersökas efter att musen avlidit och forskare har därmed inte möjlighet att följa plack-utvecklingen över tid. Nyligen genomförda studier har visat att zebrafisk är ett lovande alternativt modellsystem.

Zebrafiskar är mycket lika människor på genetisk nivå. Dessutom fortplantar de sig ofta och producerar ett stort antal avkomor. Den tidiga embryoutvecklingen är snabb och utvecklingsstadierna är mycket lika de som det mänskliga embryot genomgår. Zebrafisk har även setts utveckla plack i blodkärlen när de ges en kolesterol-rik diet. På grund av att zebrafiskembryon är genomskinliga så kan plackutveckling, med hjälp av ett mikroskop, övervakas i levande zebrafiskar under de första 30 dagarna i livet.

Diarienummer

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

I detta projekt kommer vi att använda två metoder för att identifiera nya mål för medicinering mot KKS. Först kommer vi att identifiera gener i de 46 berörda DNA regionerna som påverkar risken för KKS genom att undersöka om placckutveckling, efter utfodring med en kolesterol-rik diet, ökar i zebrafisk som har ingen, en eller två kopior av en skadlig mutation i en kandidat-gen. Vi kommer att utföra detta experiment för 63 av de mest lovande generna belägna inom de 46 berörda regionerna i människo-DNA. Vi räknar med att dessa experiment kommer att identifiera mål som kan användas för utveckling av nya läkemedel för behandling av KKS.

**Vilka arter ska användas och antalet individer?**

Zebrafisken (*Danio rerio*). 1600 + 47700 + 10949 = 60249 fiskar

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

Liten eftersom de bedövas. Svårighetsgrad måttlig.

**3R-aspekter****1. Ersätta (Replace)**

Förklara varför djur måste användas och varför djurfria alternativ inte kan användas.

Vi har maximerat användningen av våra humana data så långt det går innan vi nu går till ett modelsystem. Vi vill nu se hur närvaro/frånvaro av genprodukt påverkar fenotypen och följa lipida placckbildningen i blodkärl under en högkolesteroldiet, vilket inte kan studeras utan värdjur.

**2. Begränsa (Reduce)**

Förklara hur ni har försäkrat er om att använda så få djur som möjligt.

Vi håller nere antalet djur till ett minimum men med bibehållen statistisk power. Försök med för låg power är de mest oetiska eftersom de misslyckas med att besvara hypotesen och kan t.o.m. resultera i att falskt positiva resultat tas vidare till humana försök. Vi maximerar också det vi får ut av varje försöksdjur genom att undersöka varje djur med detaljerade metoder med avseende på deras egenskaper.

**3. Förfina (Refine)**

Förklara valet av art och varför den valda djurmodellen är den mest förfina. Beskriv de insatser som görs för att minimera djurens eventuella lidande.

Larverna är genomskinliga under de första 30 dagarna och därför kan djuren studeras *in vivo* i mikroskop. De förökar sig fort och djurhållningen är relativt enkel. Djuren bedövas innan de studeras i mikroskop samt avlivas efteråt. Sammanfattningsvis är vårt tillvägagångssätt med "translation-backtranslation" - vilket innebär att vi går från resultat i människa, till djurmodell, och sedan tillbaka till människa - inte bara bättre forskning som är mer sannolik att påverka humanmedicin, utan också mer djuretisk eftersom de humana resultaten används för att förfina djurförsöken för att uppnå maximalt utbyte per djur.

**Följande ska fyllas i av nämnden****Försökets svårhetsgrad**

Ringa svårhet       Måttlig svårhet       Avsevärd svårhet       Terminal       Terminal/organ

**Utvärdering i efterhand**

Försöket ska utvärderas i efterhand     Ja     Nej

Om ja, ange i vilka delar och ur vilken aspekt.