

Ansökan om etiskt godkännande av djurförsök

Tidigare inskickade versioner av ansökan

Ansökans id 2389

Ansökan har inte skickats in tidigare

Innehållsförteckning

1 Grunduppgifter	3
1.1 Försöksledare (Sökande)	3
1.2 Ansvarig veterinär	3
1.3 Tillstånd att använda försöksdjur	3
1.4 Etisk nämnd	5
1.5 Försökets titel	5
1.6 Övriga upplysningar	5
2 Syfte m.m	6
3 Djurarter m.m	9
3.1 Krabmakak (<i>Macaca fascicularis</i>)	9
3.2 Rhesusapa (<i>Macaca mulatta</i>)	9
4 Försökets genomförande	10
4.1 Försöksgrupp: Tappning av kroppsvätskor och uttag av organ, krabmakaker	10
4.1.1 Undergrupp: Blodtappning	10
4.1.2 Undergrupp: Benmärgsprovtagning	12
4.1.3 Undergrupp: Provtagning av cerebrospinalvätska (CSF)	13
4.1.4 Undergrupp: Uttag av organ	15
4.2 Försöksgrupp: Tappning av kroppsvätskor och uttag av organ, rhesusmakaker	17
4.2.1 Undergrupp: Blodtappning	17
4.2.2 Undergrupp: Benmärgsprovtagning	18
4.2.3 Undergrupp: Provtagning av cerebrospinalvätska (CSF)	19
4.2.4 Undergrupp: Uttag av organ	20
5 Undantag, sammanfattning	22

1 Grunduppgifter

1.1 Försöksledare (Sökande)

Namn: [REDACTED]
Organisation: Karolinska Institutet
Institution/avdelning: Komparativ Medicin
c/o:
Adress: Tomtebodavägen 2, 17177 Stockholm
E-postadress: [REDACTED]
Telefonnummer: [REDACTED]
Mobilnummer: [REDACTED]
Faxnummer: [REDACTED]

1.2 Ansvarig veterinär

Namn: [REDACTED]
c/o:
Adress: Tomtebodavägen 2, 171 65 Solna
E-postadress: [REDACTED]
Telefonnummer: [REDACTED]
Mobilnummer: [REDACTED]

1.3 Tillstånd att använda försöksdjur

Nedan visas uppgifter från tillståndet som det såg ut när denna sammanställning gjordes – eventuella ändringar som har gjorts i tillståndet efter det visas inte här.

Diarienummer:	5.2.18-3236/17
Organisation:	KAROLINSKA INSTITUTET, DEPARTMENT
Institution:	Avdelningen för komparativ medicin
Slutdatum:	2022-04-18
Tillståndshavare:	[REDACTED]
Föreståndare:	[REDACTED]
Veterinär/expert:	[REDACTED]
Ändamål:	Biomedicinsk forskning i syfte att förstå grundläggande livsfunktioner, sjukdomsmekanismer, utveckla nya/förbättra behandlingar av människans sjukdomar, samt utbildning och träning i LAS

Djurarter:	Gerbil (Gerbillinae), Hamstrar (Cricetinae), Kanin (<i>Oryctolagus cuniculus</i>), Marsvin (<i>Cavia porcellus</i>), Mus (<i>Mus musculus</i>), Råtta (<i>Rattus norvegicus</i>), Signalkräftor (<i>Pacifastacus leniusculus</i>), Zebrafisk (<i>Danio rerio</i>), Spansk revbensalamander (<i>Pleurodeles waltl</i>), Afrikansk klogroda (<i>Xenopus laevis</i>), Mexikansk axolotl (<i>Ambystoma mexicanum</i>), Vattensalamander (<i>Notophthalmus viridescens</i>), Västafrikansk klogroda (<i>Xenopus tropicalis</i>), Nejonöga (<i>Lampetra fluviatilis</i>), Mindre skogsmus (<i>Apodemus sylvaticus</i>), Gräsand (<i>Anas platyrhynchos</i>), Iller (<i>Mustela putorius</i>), Krabmakak (<i>Macaca fascicularis</i>), Nordamerikansk näbbmus (<i>Cryptotis parva</i>), Rhesusapa (<i>Macaca mulatta</i>), Större skogsmus (<i>Apodemus flavicollis</i>), Sorkar (<i>Arvicolinae</i>), Tamsvin (<i>Sus scrofa domestica</i>)	
Specifika villkor:		
Hållandesätt:	Försöksdjursanläggning	
Försöksdjursanläggningar:	32-2748/91	Institutionen för farmakologi
	34-5480/94	Gärtuna, byggnad 681R
	35-6352/01	Karolinska Institutet, Fysiologiska Institutionen Hus 95:21
	34-3590/94	95:3, södra delen, Karolinska institutionen
	35-998/99	Astrid Fagreus laboratorium (hus 95:56)
	35-765/01	Astrid Fagreus laboratorium (hus 95:56)
	31-2487/10	Astrid Fagreus Lab
	31-5159/10	Astrid Fagreus lab
	31-3029/11	Berzelius väg 35, rum B-121
	31-495/12	rum F224 och F230 och 231 i byggnad 95:33
	5.2.18-2239/13	Wallenberg, Hus 95:17 med adress Von Eulers väg 5 och Berzelius väg 17, Stockholm.
	35-1079/02	Byggnad 95:33, rum F 224 och F 230.
	5.2.18-11066/13	Retziuslaboratoriet, byggnad 95:55, Retzius väg 8, Stockholm
	5.2.18-8359/15	rum A1:01011/12 och A3:01038/39 i byggnad A1 och A3 samt rum R300B005 i MR center
	5.2.18-11233/15	KM Wallenberg, hus 95:17 och 95:48
	5.2.18-11254/15	rum 224 samt rum 231 i byggnad 95:33
	5.2.18-12375/15	Berzelius väg 35, rum B-117a

1.4 Etisk nämnd

Stockholms djurförsöksetiska nämnd
Stockholms tingsrätt Box 8307
104 20 STOCKHOLM
Telefon: 08 561 650 00
Fax: 08-653 34 44
stockholm@rdn.jordbruksverket.se

1.5 Försökets titel

Tappning av blod, benmärg och ryggmärgsvätska, samt organuttagning från apa för in vitro-studier och organbank

1.6 Övriga upplysningar

Tidigare försök

Försöket bygger helt eller delvis på ett tidigare försök med diarienummer Dessa åtgärder täcks f.n. av etiskt tillstånd nr N127/14

Motivering

Ansökan avser insamling av blod, ryggmärgsvätska och benmärg från obehandlade apor. Dessa prover kommer att användas bl.a. som standard i diagnostiska tester, referensmaterial för utveckling av in vitro metoder vilket behövs för att kunna optimalt utföra djurstudier (framför allt på primater).

Godkännandets giltighetstid

Försöket beräknas pågå till 2024-05-09

Samråd

Samråd har skett enligt 3 kap. 4 § L 150.

Personalens kompetens

De personer som är involverade i försöket har tillräcklig kompetens enligt 6 kap. L 150.

Sekretess

Önskar sekretess för vissa uppgifter i ansökan.

Betalning

Betalningsmetod:	Kort
Ordernummer:	89813
Belopp:	15 000 kr

2 Syfte m.m

Syftet med försöket enligt Jordbruksverkets föreskrifter och allmänna råd om försöksdjur

- 1 Grundforskning
- 2 Forskning om vilka effekter sjukdomar, ohälsa eller annat avvikande tillstånd har på människor, djur eller växter samt hur de ska undvikas, förebyggas, diagnosticeras eller behandlas
- 3 Forskning som innebär utvärdering, påvisande, reglering eller modifiering av fysiologiska tillstånd hos människor, djur eller växter
- 4 Forskning som syftar till förbättring av djurens välfärd
- 5 Utveckling, tillverkning eller testning av kvalitet, effekt och säkerhet av läkemedel, livsmedel, foder och andra ämnen eller produkter. Detta gäller endast i de syften som avses i 2-4
- 6 Forskning som syftar till artskydd
- 7 Skydd av den naturliga miljön för att bevara människors hälsa eller välfärd
- 8 Skydd av den naturliga miljön för att bevara djurs hälsa eller välfärd
- 9 Rättsmedicinska undersökningar
- 10 Användning i högskoleutbildning eller i utbildning som syftar till att förvärva, upprätthålla eller utveckla yrkesfärdigheter under förutsättning att användningen framgår av utbildningens kursplaner, och är nödvändig med hänsyn till syftet med utbildningen.
- 11 Framställning och upprätthållande av en genetiskt modifierad djurstam
- 12 Annat - gäller endast för försök som sannolikt inte orsakar lidande i lika stor eller större utsträckning än ett nålstick som utförts enligt god veterinärmedicinsk praxis

Beskrivning av syftet

Beskrivning av vad försöket syftar till att uppnå, ta reda på, fastställa eller framställa genom att utföra detta försök. Syftet bör vara specifikt för detta försök samt entydigt, realistiskt och genomförbart. Syftet ska inte förväxlas med nyttan med försöket, som angetts nedan.

Syftet är att erhålla blod, blodplasma, serum eller ryggmärgsvätska (cerebrospinalvätska) från helt obehandlade apor, för användande som standard i diagnostiska tester, referensmaterial i olika in-vitro studier, utveckla metoder för analys av läkemedelssubstanser, effektmarkörer och specifika hormoner, samt benmärg för odling av stamceller, immunologiska studier, mm. Syftet är också att i samband med avlivning av apor i andra studier ha möjlighet att samla organ för ändamål liknande de som beskrivits ovan, samt att samla organ eller organdelar i en organbank för kommande behov.

Beställare kan vara forskare på bioteknologiska företag eller läkemedelsföretag, som behöver utveckla metodik för användning i kommande eller pågående studier på primater, eller forskargrupper inom Karolinska Institutet som behöver utveckla in-vitro metoder, odla stamceller eller detaljstudera det immunologiska systemet hos primater. Totalt sett leder detta arbete till att säkerställa korrekta analysmetoder, få ny kunskap om immunsystemet, stamceller och basala nivåer av olika ämnen i kroppsvätskor, vilken i sin tur leder till optimalt utförda djurstudier. Genom att utnyttja organ och kroppsvätskor från avlivade apor kan också den totala användningen av apor minskas.

Svårhetsgrad

Måttlig

Beskrivning av försökets slutpunkt

Slutpunkten är det tillfälle då försöksledaren planerar att avsluta försöket och inte göra några fler observationer. Slutpunkten är den tidpunkt där försöksledaren säger (från att ha uppgett syftet med försöket. Den kan anges som en viss tidsperiod (t.ex. djuren går i försöket över en viss tid) eller när något specifikt händer (t.ex. djuren utvecklar vissa svanor eller visar ett visst beteende). Slutpunkten ska inte förväxlas med avbrytningspunkten som är den i förväg satta gränsen för ett djurs lidande då djuret av djurskyddsskäl ska tas ur ett djurförsök oavsett om försökets slutpunkt har uppnåtts.

I de flesta fall tas endast ett prov (blod, benmärg eller cerebrospinalvätska). Samma apa kan dock användas igen efter en viss viloperiod. Vid organtagning avlivas apor. Hela försökets slutpunkt (dvs. när alla prover har tagits på de apor som omfattas av denna ansökan) är det etiska tillståndets slutdatum.

Beskrivning av nyttan för människa, djur eller miljö

Beskrivning av nyttan för människa, djur eller miljö. Det bör även angetts på vilket sätt resultaten väntas få betydelse för den medicinska eller biologiska utvecklingen. Om försöket innebär grundforskning bör det vara beskrivet vilka framsteg eller nya rön som kan förväntas på längre sikt. Om försöket innebär en försättning på eller en upptäckelse av ett tidigare försök bör det här vara beskrivet vilka tidigare resultat forskaren har kommit fram till samt motiverad varför det är nödvändigt att fortsätta eller upprepa försöket.

Nyttan för människan av dessa studier är flera. Primatforskning blir mer och mer nödvändig inom läkemedelsutvecklingen, då allt fler biologiska och stormolekylära substanser tas fram som mediciner till människa. Forskningen stöds ofta av studier på primater, och som förberedelse för dessa behöver man ofta göra omfattande in vitro studier med hjälp av blod, serum, cerebrospinalvätska, celler eller organ från apor. Om vi då kan utnyttja material från apor som hålls på vår facilitet för andra ändamål, eller organ från avlivade apor vore det mycket värdefullt för denna forskning.

Vi har under tidigare år föreställt många forskargrupper med ovanstående kroppsvätskor för diverse ändamål, såsom utveckling av analysmetoder och andra in vitro studier, och behov har även framförts att kunna få utnyttja olika organ från någon form av organbank till liknande studier.

Egen etisk avvägning

Egen beskrivning hur sökande har resonerat när de har kommit fram till att nyttan med försöket överväger lidandet för djuren.

Det finns ett behov av att blod, serum och andra kroppsvätskor, samt organ och organdelar från apor ska kunna användas i forskningen för att ta fram nya effektiva läkemedel. Detta behov kan täckas genom att använda apor som redan finns vid vår facilitet, så att inga nya apor behöver köpas in för detta ändamål. Vid alla provtagningar sövs djuren på ett adekvat sätt, och vid organuttagningar avlivas de med en överdos av narkosmedel. Detta gör att nyttan med det beskrivna försöket vida överstiger det lidande som djuren åsamkas.

Beskrivning av alternativa metoder

Beskrivning av varför djur måste användas för att uppnå syftet med försöket, vilka eventuella alternativa metoder som kommer att användas, vilka metoder som har övervägts men som inte är möjliga att använda samt vilka databaser som har används vid sökande efter alternativa metoder.

För att ta fram kroppsvätskor och organ från apor finns inga alternativa metoder. Däremot kan dessa kroppsvätskor och organ sedan användas i in vitro studier som i sig kan räknas som alternativa metoder till att använda levande djur.

Beräkning av antalet djur

Förklaring av principerna hur forskaren har kommit fram till det antalet djur som ska användas, t.ex. statistiska beräkningar samt hur det är säkerställt att så få djur som möjligt kommer att användas.

Under kommande fem år kommer uppskattningsvis provtagningar att ske på c:a 30 apor per år. I många fall kommer samma apa att användas för flera provtagningar. Vid organuttagningar kommer apor som ingått i andra studier att användas, i den mån de studier de har deltagit i inte interfererar med de planerade in vitro studierna. Sammanlagt kan vi komma att använda c:a 150 apor under 5 år. Inga nya apor kommer dock att köpas in enbart för detta ändamål, utan samtliga kommer att överföras från andra studier.

3 Djurarter m.m

3.1 Krabbnak (Macaca fascicularis)

Antal: 75

Motivering av valet av djurart

Blod och andra kroppsvätskor samt organ eller organdelar från apor ska användas i in vitro studier.

Hållandesätt

- Försöksdjursanläggning
 - 35-765/01 Astrid Fagreus laboratorium (hus 95:56) - Djuren i enlighet med Jordbruksverkets regler och förordningar och med uppfyllande av alla villkor i de tillstånd för hållande av djur som utfärdats. Djuren hålls två eller flera tillsammans i gruppburar, med minst 2m³ burvolym per apa. De största voljäreerna har en totalvolym på c:a 50 m³ och rymmer upp till 10 apor, och oinfekterade djur har, om vädret tillåter, tillgång till utevistelse. Om de har ingått i försök där de t.ex. fått GMM-vacciner, eller av annan anledning har förvarats inomhus, kan man dock behöva fortsätta denna djurhållning. Djurens miljö berikas strukturellt med särskild inriktning på att tillfredsställa djurens fysiologiska och beteendemässiga behov. Djuren tränas för att samarbeta vid provtagning och dylikt. Berikning och träningsprogram för djuren utarbetas av vår etolog.

3.2 Rhesusapa (Macaca mulatta)

Antal: 75

Motivering av valet av djurart

Blod och andra kroppsvätskor samt organ eller organdelar från apor ska användas i in vitro studier.

Hållandesätt

- Försöksdjursanläggning
 - 35-765/01 Astrid Fagreus laboratorium (hus 95:56) - Djuren i enlighet med Jordbruksverkets regler och förordningar och med uppfyllande av alla villkor i de tillstånd för hållande av djur som utfärdats. Djuren hålls två eller flera tillsammans i gruppburar, med minst 2m³ burvolym per apa. De största voljäreerna har en totalvolym på c:a 50 m³ och rymmer upp till 10 apor, och oinfekterade djur har, om vädret tillåter, tillgång till utevistelse. Om de har ingått i försök där de t.ex. fått GMM-vacciner, eller av annan anledning har förvarats inomhus, kan man dock behöva fortsätta denna djurhållning. Djurens miljö berikas strukturellt med särskild inriktning på att tillfredsställa djurens fysiologiska och beteendemässiga behov. Djuren tränas för att samarbeta vid provtagning och dylikt. Berikning och träningsprogram för djuren utarbetas av vår etolog.

4 Försökets genomförande

Sammanställning av försöksgrupper och åtgärder inom dessa:

Försöksgrupp: Tappning av kroppsvätskor och uttag av organ, krabmakaker

Undergrupp: Blodtappning

Djurart: Krabmakak (*Macaca fascicularis*)

Åtgärd 1: Blodtappning

Undergrupp: Benmärgsprovtagning

Djurart: Krabmakak (*Macaca fascicularis*)

Åtgärd 1: Benmärgsprovtagning

Undergrupp: Provtagning av cerebrospinalvätska (CSF)

Djurart: Krabmakak (*Macaca fascicularis*)

Åtgärd 1: Provtagning av cerebrospinalvätska (CSF)

Undergrupp: Uttag av organ

Djurart: Krabmakak (*Macaca fascicularis*)

Åtgärd 1: Uttag av organ

Försöksgrupp: Tappning av kroppsvätskor och uttag av organ, rhesusmakaker

Undergrupp: Blodtappning

Djurart: Rhesusapa (*Macaca mulatta*)

Åtgärd 1: Blodtappning

Undergrupp: Benmärgsprovtagning

Djurart: Rhesusapa (*Macaca mulatta*)

Åtgärd 1: Benmärgsprovtagning

Undergrupp: Provtagning av cerebrospinalvätska (CSF)

Djurart: Rhesusapa (*Macaca mulatta*)

Åtgärd 1: Provtagning av cerebrospinalvätska

Undergrupp: Uttag av organ

Djurart: Rhesusapa (*Macaca mulatta*)

Åtgärd 1: Uttag av organ

4.1 Försöksgrupp: Tappning av kroppsvätskor och uttag av organ, krabmakaker

En apa kan användas för alla olika typer av provtagningar. Förutom de begränsningar som anges under respektive provtagning så ska det gå minst 2 månader emellan om en individ används för olika typer av provtagningar.

4.1.1 Undergrupp: Blodtappning

Krabmakak (*Macaca fascicularis*), 75 st, Försöksdjursanläggning

Djuren har använts i tidigare försök: Ja

Diarienummer och motivering till varför dessa djur ska användas igen.

Apor som ingått i andra studier kommer att användas, i den mån de studier de har deltagit i inte interfererar med de planerade in vitro studierna och om djuren har återhämtat sig. Inga nya apor kommer dock att köpas in enbart för detta ändamål, utan samtliga kommer att överföras från andra studier för att inte använda fler djur än nödvändigt. Det görs alltid en veterinär bedömning före återanvändning.

4.1.1.1 Beskrivning av de åtgärder/ingrepp djuren kommer att utsättas för

Åtgärd 1: Blodtappning

Ingående beskrivning av åtgärden och hur djuret kommer att påverkas

Vad djuret kommer att utsättas för inklusive försöksperiodens längd för det enskilda djuret.

Beskrivning av hur djuret kommer att påverkas – eventuellt fysiskt och psykiskt lidande.

För blodtappning sövs apan med ketamin (10-15 mg/kg im) och den påverkas därför endast ringa. Ett eller flera rör med blod tappas, i första hand från femoralvenen. Efter provtappningen får djuret vakna upp i en separat avdelning av buren innan det går tillbaka till övriga gruppen. Samma djur blodtappas i regel inte mer än en gång per månad, men ibland kan upprepade tappningar behövas under en begränsad tid. En apa tappas normalt högst 8-10 gånger på ett år. Maximal blodvolym som tappas är högst 10% av den totala blodvolymen under 14 dagar, vilket motsvarar 6 ml/kg på makaker. Vid blodtappning i samband med avlivning tas maximal blodmängd ut via hjärtstick, varefter apan omedelbart avlivas med avlivningsvätska intravenöst eller i hjärtat.

Motivering av åtgärden – varför den behöver göras och varför beskrivet sätt är det bästa sättet att utföra åtgärden på

För att få ut blod behöver man ta ett blodprov. Den mängd som tas begränsas av apans vikt och hur ofta prover tas. Slutblodtappning görs endast då apan ska avlivas som en planerad avslutning av ett försök, eller då den av ålder eller annan anledning inte längre kan delta i försök.

Beskrivning av vad som ska göras för att minska djurets lidande – både farmakologisk lindring och övriga insatser liksom ökad tillsyn

För att ta blodprov måste apan sövas, och bästa medlet för denna narkos är ketamin.

4.1.1.2 Svårhetsgrad och avbrytningspunkt

Svårhetsgrad: Måttlig

Beskrivning av avbrytningspunkten

Vid blodtappning förväntas inga komplikationer. Om skador eller sjukdom uppkommer som av veterinär inte bedöms vara behandlingsbara, avlivas apan.

4.1.1.3 Efter försöket

Avlivningsmetod: Överdosis av narkosmedel

Om metoden inte gäller alla djur ska de djur anges som ska avlivas på detta sätt.

Pentobarbital (avlivningsvätska) intrakardiellt. Alternativt; avlivningsvätska intravenöst under ketaminanestesi.

Bedövningsmetod

Narkosmedel

Beskrivning av bedövningsmetoden

Ketamin, eventuellt kombinerat med xylazin eller medetomidin eller annat medel eller kombination av medel med motsvarande sederande effekt.

Ketamin 10-15 mg/kg im + medetomidin 0,05-0,1 mg/kg im eller

Ketamin 10-15 mg/kg im + xylazin 0,5 mg/kg im

Kontrollmetod för att säkerställa att djuret är dött

- Kontroll att cirkulationen har upphört

Beskrivning av kontrollmetoden

Auskultation med fastställande att hjärtats aktivitet har upphört.

Djuren kommer att återanvändas i andra försök som inte omfattas av denna ansökan

Beskrivning av vad djuren kommer att användas till efter försöket har avslutats.

Aporna kan komma att användas i andra försök efter provtagningarna, t.ex. i PET-försök. Det görs alltid en veterinär bedömning före återanvändning.

4.1.2 Undergrupp: Benmärgsprovtagning

Krabbmakak (*Macaca fascicularis*), 75 st, Försöksdjursanläggning

Djuren har använts i tidigare försök: Ja

Diarienummer och motivering till varför dessa djur ska användas igen.

Apor som ingått i andra studier kommer att användas, i den mån de studier de har deltagit i inte interfererar med de planerade in vitro studierna och om djuren har återhämtat sig. Inga nya apor kommer dock att köpas in enbart för detta ändamål, utan samtliga kommer att överföras från andra studier för att inte använda fler djur än nödvändigt. Det görs alltid en veterinär bedömning före återanvändning.

4.1.2.1 Beskrivning av de åtgärder/ingrepp djuren kommer att utsättas för

Åtgärd 1: Benmärgsprovtagning

Ingående beskrivning av åtgärden och hur djuret kommer att påverkas

Vad djuret kommer att utsättas för inklusive försöksperiodens längd för det enskilda djuret.

Beskrivning av hur djuret kommer att påverkas – eventuellt fysiskt och psykiskt lidande.

För benmärgsprovtagning sövs apan med ketamin (10-15 mg/kg im) och xylazin (Rompun, 0,5 mg/kg im) eller ketamin (10-15 mg/kg im) och medetomidin (Domitor, 0,05-0,1 mg/kg im). Carprofen (4 mg/kg im) ges som smärtstillande. Ingreppet görs under strikt aseptiska förhållanden. En fin kanyl avsedd för provtagning av cerebrospinalvätska på barn förs in vid det stora utskottet på överarmsbenet, och förs ca 1-2 cm ner i benmärgen. Med en spruta dras 5-10 ml blodblandad benmärg ut. När apan vaknat upp ordentligt efter provtappningen släpps den tillbaka till den övriga gruppen. Samma djur genomgår i regel inte en benmärgsprovtagning mer än en gång varannan månad, och då provtas inte samma arm två gånger i rad. En apa provtas normalt högst 4 gånger på ett år. Inga biverkningar eller skador har noterats vid de hundratals benmärgsprovtagningar som utförts vid KMF under flera år. Benmärgsprovtagning kan också göra enligt ovan i samband med avlivning.

Motivering av åtgärden – varför den behöver göras och varför beskrivet sätt är det bästa sättet att utföra åtgärden på

Detta är det enklaste sättet att ta benmärgsprov från en apa. Hos människa tas benmärgsprov från höftbenskammen eller bröstbenet, men på apa är det en mer komplicerad process och förenat med risker. Med upprepade provtagningar kan man följa utvecklingen av det immunologiska minnet i vissa av benmärgens celler

Beskrivning av vad som ska göras för att minska djurets lidande – både farmakologisk lindring och övriga insatser liksom ökad tillsyn

Apan är sövd med ketamin och xylazin (Rompun) eller ketamin och medetomidin (Domitor) under ingreppet, som görs sterilt. Carprofen ges som smärtstillande. Ökad tillsyn är normalt inte nödvändig efter provtagningen.

4.1.2.2 Svårhetsgrad och avbrytningspunkt

Svårhetsgrad: Måttlig

Beskrivning av avbrytningspunkten

Vid benmärgsprovtagningar förväntas inga komplikationer. I samtliga fall gäller att om skador eller sjukdom uppkommer som av veterinär inte bedöms vara behandlingsbara, avlivas apan.

4.1.2.3 Efter försöket

Avlivningsmetod: Överdosis av narkosmedel

Om metoden inte gäller alla djur ska de djur anges som ska avlivas på detta sätt.

Pentobarbital (avlivningsvätska) intrakardiellt. Alternativt; avlivningsvätska intravenöst under ketaminanestesi.

Bedövningsmetod

Narkosmedel

Beskrivning av bedövningsmetoden

Ketamin, eventuellt kombinerat med xylazin eller medetomidin eller annat medel eller kombination av medel med motsvarande sederande effekt.

Ketamin 10-15 mg/kg im + medetomidin 0,05-0,1 mg/kg im eller

Ketamin 10-15 mg/kg im + xylazin 0,5 mg/kg im

Kontrollmetod för att säkerställa att djuret är dött

- Kontroll att cirkulationen har upphört

Beskrivning av kontrollmetoden

Auskultation med fastställande att hjärtats aktivitet har upphört.

Djuren kommer att återanvändas i andra försök som inte omfattas av denna ansökan

Beskrivning av vad djuren kommer att användas till efter försöket har avslutats.

Aporna kan komma att användas i andra försök efter provtagningarna, t.ex. i PET-försök. Det görs alltid en veterinär bedömning före återanvändning.

4.1.3 Undergrupp: Provtagning av cerebrospinalvätska (CSF)

Krabbmakak (*Macaca fascicularis*), 75 st, Försöksdjursanläggning

Djuren har använts i tidigare försök: Ja

Diarienummer och motivering till varför dessa djur ska användas igen.

Apor som ingått i andra studier kommer att användas, i den mån de studier de har deltagit i inte interfererar med de planerade in vitro studierna och om djuren har återhämtat sig. Inga nya apor kommer dock att köpas in enbart för detta ändamål, utan samtliga kommer att överföras från andra studier för att inte använda fler djur än nödvändigt. Det görs alltid en veterinär bedömning före återanvändning.

4.1.3.1 Beskrivning av de åtgärder/ingrepp djuren kommer att utsättas för

Åtgärd 1: Provtagning av cerebrospinalvätska (CSF)

Ingående beskrivning av åtgärden och hur djuret kommer att påverkas

Vad djuret kommer att utsättas för inklusive försöksperiodens längd för det enskilda djuret.

Beskrivning av hur djuret kommer att påverkas – eventuellt fysiskt och psykiskt lidande.

Vid provtagning av cerebrospinalvätska sövs apan med ketamin (10-15 mg/kg im) och xylazin (Rompun, 0,5 mg/kg im) eller ketamin (10-15 mg/kg im) och medetomidin (Domitor, 0,05-0,1 mg/kg im). Carprofen (4 mg/kg im) ges som smärtstillande. Två olika metoder används, provtagning i ländryggen eller i cisterna magna (åtkomst via atlanto-occipetal-gapet, mellan skallbenet och första halskotan). Båda provtagningarna sker sterilt. Vid provtagning i ländryggen placeras apan sittande på ett behandlingsbord med ryggen mot operatören. En medhjälpare håller apan sittande i en lätt framåtlutande ställning. Ingreppet går till som vid "ryggmärgsprov" hos människa. En tunn ryggmärgskanyl används vid provtagning som görs mitt mellan två ländkotor. Först penetreras huden vinkelrätt och därefter förs kanylen långsamt nedåt mot den tvärgående springa som de angränsande kotorna skapar över kotkanalen. Insticket sker nedanför slutet av ryggmärgen, där endast nervtrådar löper. En 3 ml spruta kopplas på och en försiktig aspiration påbörjas. Rätt läge bekräftas genom att aspirationen går lätt och cerebrospinalvätska blir synlig i sprutan. 1-3 ml kan normalt tappas på makaker. Samma djur genomgår i regel inte en CSF-provtagning mer än en gång varannan månad. Maximalt fyra provtagningar görs på samma djur under ett år. Vid provtagning i nacken ligger apan på bröstet med huvudet placerat utanför bordskanten för att öppna upp atlanto-occipetal-gapet så mycket som möjligt. Insticket sker mycket försiktigt med referens till anatomiska strukturer i omgivningen., och ca 1-3 ml cerebrospinalvätska tappas. Denna metod är lättare än att punktera ländryggen, men då det i detta fall finns flera känsliga nerver som kan skadas används metoden främst på apor som ska avlivas i samband med provtagningen. Inga komplikationer förväntas, men provtagningen kan orsaka nervskada som kan yttra sig t.ex. som cirkelgång eller håltä.

Motivering av åtgärden – varför den behöver göras och varför beskrivet sätt är det bästa sättet att utföra åtgärden på

CSF från apa behövs ibland för att utveckla analysmetoder för läkemedel som ska användas till behandling av neurologiska sjukdomar, där substansen måste passera blod-hjärnbarriären. De två metoderna är de bästa sätten att samla CSF på, och det är operatörens erfarenhet och skicklighet som avgör vilken metod som ska användas

Beskrivning av vad som ska göras för att minska djurets lidande – både farmakologisk lindring och övriga insatser liksom ökad tillsyn

Provtagningen sker under narkos med ketamin och xylazin (Rompun) eller ketamin och medetomidin (Domitor). Carprofen ges som smärtstillande om apan ska vakna upp efter provtagningen. Apan övervakas noga under uppvaknandet tills den är helt vaken och inte visar några tecken på neurologiska symptom. Om allvarliga tecken på nervskada uppvisas avlivas apan.

4.1.3.2 Svårhetsgrad och avbrytningspunkt

Svårhetsgrad: Måttlig

Beskrivning av avbrytningspunkten

Vid CSF-provtagning kan eventuellt neurologiska symptom uppstå. Om dessa är allvarliga (centralnervösa rubbningar med inkoordination, cirkelrörelser eller liknande) avlivas apan. Vid lindrigare nervpåverkan, t.ex. lätt hálta eller liknande avvaktas utvecklingen. Om ingen förbättring skett inom 14 dagar avlivas apan. I samtliga fall gäller att om skador eller sjukdom uppkommer som av veterinär inte bedöms vara behandlingsbara, avlivas apan.

4.1.3.3 Efter försöket

Avlivningsmetod: Överdosis av narkosmedel

Om metoden inte gäller alla djur ska de djur anges som ska avlivas på detta sätt.

Pentobarbital (avlivningsvätska) intrakardiellt. Alternativt; avlivningsvätska intravenöst under ketaminanestesi.

Bedövningsmetod

Narkosmedel

Beskrivning av bedövningsmetoden

Ketamin, eventuellt kombinerat med xylazin eller medetomidin eller annat medel eller kombination av medel med motsvarande sederande effekt.

Ketamin 10-15 mg/kg im + medetomidin 0,05-0,1 mg/kg im eller

Ketamin 10-15 mg/kg im + xylazin 0,5 mg/kg im

Kontrollmetod för att säkerställa att djuret är dött

- Kontroll att cirkulationen har upphört

Beskrivning av kontrollmetoden

Auskultation med fastställande att hjärtats aktivitet har upphört.

Djuren kommer att återanvändas i andra försök som inte omfattas av denna ansökan

Beskrivning av vad djuren kommer att användas till efter försöket har avslutats.

Aporna kan komma att användas i andra försök efter provtagningarna, t.ex. i PET-försök. Det görs alltid en veterinär bedömning före återanvändning.

4.1.4 Undergrupp: Uttag av organ

Krabbmakak (*Macaca fascicularis*), 75 st, Försöksdjursanläggning

Djuren har använts i tidigare försök: Ja

Diarienummer och motivering till varför dessa djur ska användas igen.

Apor som ingått i andra studier kommer att användas, i den mån de studier de har deltagit i inte interfererar med de planerade in vitro studierna och om djuren har återhämtat sig. Inga nya apor kommer dock att köpas in enbart för detta ändamål, utan samtliga kommer att överföras från andra studier för att inte använda fler djur än nödvändigt. Det görs alltid en veterinär bedömning före återanvändning.

4.1.4.1 Beskrivning av de åtgärder/ingrepp djuren kommer att utsättas för

Åtgärd 1: Uttag av organ

Ingående beskrivning av åtgärden och hur djuret kommer att påverkas

Vad djuret kommer att utsättas för inklusive försöksperiodens längd för det enskilda djuret.

Beskrivning av hur djuret kommer att påverkas – eventuellt fysiskt och psykiskt lidande.

Apan sövs med ketamin (10-15 mg/kg im) och xylazin (Rompun, 0,5 mg/kg im) eller ketamin (10-15 mg/kg im) och medetomidin (Domitor, 0,05-0,1 mg/kg im). och avlivas med avlivningsvätska intravenöst eller i hjärtat. Efter att det konstaterats att djuret är dött tas organ ut och lämnas till beställaren, eller fryses ner och förvaras fryst tills beställning sker.

Motivering av åtgärden – varför den behöver göras och varför beskrivet sätt är det bästa sättet att utföra åtgärden på

Organ från apa kan vara värdefulla forskningsobjekt, och bör tas tillvara i samband med avlivning av apor, särskilt om de är obehandlade eller har erhållit substanser som inte interfererar med de in vitro studier där organen ska användas

Beskrivning av vad som ska göras för att minska djurets lidande – både farmakologisk lindring och övriga insatser liksom ökad tillsyn

Djuren sövs och avlivas före organuttagningen.

4.1.4.2 Svårhetsgrad och avbrytningspunkt

Svårhetsgrad: Terminal

Beskrivning av avbrytningspunkten

Åtgärden sker i samband med avlivning (terminal).

4.1.4.3 Efter försöket

Avlivningsmetod: Överdosis av narkosmedel

Om metoden inte gäller alla djur ska de djur anges som ska avlivas på detta sätt.

Pentobarbital (avlivningsvätska) intrakardiellt. Alternativt; avlivningsvätska intravenöst under ketaminanestesi.

Bedövningsmetod

Narkosmedel

Beskrivning av bedövningsmetoden

Ketamin, eventuellt kombinerat med xylazin eller medetomidin eller annat medel eller kombination av medel med motsvarande sederande effekt.

Ketamin 10-15 mg/kg im + medetomidin 0,05-0,1 mg/kg im eller

Ketamin 10-15 mg/kg im + xylazin 0,5 mg/kg im

Kontrollmetod för att säkerställa att djuret är dött

- Kontroll att cirkulationen har upphört

Beskrivning av kontrollmetoden

Auskultation med fastställande att hjärtats aktivitet har upphört.

4.2 Försöksgrupp: Tappning av kroppsvätskor och uttag av organ, rhesusmakaker

Se krabbmakak

4.2.1 Undergrupp: Blodtappning

Rhesusapa (*Macaca mulatta*), 75 st, Försöksdjursanläggning

Djuren har använts i tidigare försök: Ja

Diarienummer och motivering till varför dessa djur ska användas igen.

Se krabbmakak

4.2.1.1 Beskrivning av de åtgärder/ingrepp djuren kommer att utsättas för

Åtgärd 1: Blodtappning

Ingående beskrivning av åtgärden och hur djuret kommer att påverkas

Vad djuret kommer att utsättas för inklusive försöksperiodens längd för det enskilda djuret.

Beskrivning av hur djuret kommer att påverkas – eventuellt fysiskt och psykiskt lidande.

Se krabbmakak

Motivering av åtgärden – varför den behöver göras och varför beskrivet sätt är det bästa sättet att utföra åtgärden på

Se krabbmakak

Beskrivning av vad som ska göras för att minska djurets lidande – både farmakologisk lindring och övriga insatser liksom ökad tillsyn

Se krabbmakak.

4.2.1.2 Svårhetsgrad och avbrytningspunkt

Svårhetsgrad: Måttlig

Beskrivning av avbrytningspunkten

Se krabbmakak.

4.2.1.3 Efter försöket

Avlivningsmetod: Överdosis av narkosmedel

Om metoden inte gäller alla djur ska de djur anges som ska avlivas på detta sätt.

Se krabbmakak.

Bedövningsmetod

Narkosmedel

Beskrivning av bedövningsmetoden

Se krabbmakak.

Kontrollmetod för att säkerställa att djuret är dött

- Kontroll att cirkulationen har upphört

Beskrivning av kontrollmetoden

Se krabbnakak.

4.2.2 Undergrupp: Benmärgsprovtagning

Rhesusapa (*Macaca mulatta*), 75 st, Försöksdjursanläggning

Djuren har använts i tidigare försök: Ja

Diarienummer och motivering till varför dessa djur ska användas igen.

Se krabbnakak.

4.2.2.1 Beskrivning av de åtgärder/ingrepp djuren kommer att utsättas för

Åtgärd 1: Benmärgsprovtagning

Ingående beskrivning av åtgärden och hur djuret kommer att påverkas

Vad djuret kommer att utsättas för inklusive försöksperiodens längd för det enskilda djuret.

Beskrivning av hur djuret kommer att påverkas – eventuellt fysiskt och psykiskt lidande.

Se krabbnakak.

Motivering av åtgärden – varför den behöver göras och varför beskrivet sätt är det bästa sättet att utföra åtgärden på

Se krabbnakak.

Beskrivning av vad som ska göras för att minska djurets lidande – både farmakologisk lindring och övriga insatser liksom ökad tillsyn

Se krabbnakak.

4.2.2.2 Svårhetsgrad och avbrytningspunkt

Svårhetsgrad: Måttlig

Beskrivning av avbrytningspunkten

Se krabbnakak.

4.2.2.3 Efter försöket

Avlivningsmetod: Överdosis av narkosmedel

Om metoden inte gäller alla djur ska de djur anges som ska avlivas på detta sätt.

Se krabbnakak.

Bedövningsmetod

Narkosmedel

Beskrivning av bedövningsmetoden

Se krabbnakak.

Kontrollmetod för att säkerställa att djuret är dött

- Kontroll att cirkulationen har upphört

Beskrivning av kontrollmetoden

Se krabbnakak.

Djuren kommer att återanvändas i andra försök som inte omfattas av denna ansökan

Beskrivning av vad djuren kommer att användas till efter försöket har avslutats.

Se krabbnakak.

4.2.3 Undergrupp: Provtagning av cerebrospinalvätska (CSF)

Rhesusapa (Macaca mulatta), 75 st, Försöksdjursanläggning

Djuren har använts i tidigare försök: Ja

Diarienummer och motivering till varför dessa djur ska användas igen.

Se krabbnakak.

4.2.3.1 Beskrivning av de åtgärder/ingrepp djuren kommer att utsättas för

Åtgärd 1: Provtagning av cerebrospinalvätska

Ingående beskrivning av åtgärden och hur djuret kommer att påverkas

Vad djuret kommer att utsättas för inklusive försöksperiodens längd för det enskilda djuret.

Beskrivning av hur djuret kommer att påverkas – eventuellt fysiskt och psykiskt lidande.

Se krabbnakak

Motivering av åtgärden – varför den behöver göras och varför beskrivet sätt är det bästa sättet att utföra åtgärden på

Se krabbnakak

Beskrivning av vad som ska göras för att minska djurets lidande – både farmakologisk lindring och övriga insatser liksom ökad tillsyn

Se krabbnakak

4.2.3.2 Svårhetsgrad och avbrytningspunkt

Svårhetsgrad: Måttlig

Beskrivning av avbrytningspunkten

Se krabbnakak.

4.2.3.3 Efter försöket

Avlivningsmetod: Överdosis av narkosmedel

Om metoden inte gäller alla djur ska de djur anges som ska avlivas på detta sätt.

Se krabbnakak

Bedövningsmetod

Narkosmedel

Beskrivning av bedövningsmetoden

Se krabbnakak

Kontrollmetod för att säkerställa att djuret är dött

- Kontroll att cirkulationen har upphört

Beskrivning av kontrollmetoden

Se krabbnakak

Djuren kommer att återanvändas i andra försök som inte omfattas av denna ansökan

Beskrivning av vad djuren kommer att användas till efter försöket har avslutats.

Se krabbnakak

4.2.4 Undergrupp: Uttag av organ

Rhesusapa (*Macaca mulatta*), 75 st, Försöksdjursanläggning

Djuren har använts i tidigare försök: Ja

Diarienummer och motivering till varför dessa djur ska användas igen.

Se krabbnakak

4.2.4.1 Beskrivning av de åtgärder/ingrepp djuren kommer att utsättas för

Åtgärd 1: Uttag av organ

Ingående beskrivning av åtgärden och hur djuret kommer att påverkas

Vad djuret kommer att utsättas för inklusive försöksperiodens längd för det enskilda djuret.

Beskrivning av hur djuret kommer att påverkas – eventuellt fysiskt och psykiskt lidande.

Se krabbnakak

Motivering av åtgärden – varför den behöver göras och varför beskrivet sätt är det bästa sättet att utföra åtgärden på

Se krabbnakak

Beskrivning av vad som ska göras för att minska djurets lidande – både farmakologisk lindring och övriga insatser liksom ökad tillsyn

Se krabbnakak

4.2.4.2 Svårhetsgrad och avbrytningspunkt

Svårhetsgrad: Terminal

Beskrivning av avbrytningspunkten

Se krabbnakak

4.2.4.3 Efter försöket

Avlivningsmetod: Överdosis av narkosmedel

Om metoden inte gäller alla djur ska de djur anges som ska avlivas på detta sätt.

Se krabbnakak

Bedövningsmetod

Narkosmedel

Beskrivning av bedövningsmetoden

Se krabbnakak

Kontrollmetod för att säkerställa att djuret är dött

- Kontroll att cirkulationen har upphört

Beskrivning av kontrollmetoden

Se krabbnakak

5 Undantag, sammanfattning

Populärvetenskaplig sammanfattning

Titel

Tappning av blod, benmärg och ryggmärgsvätska, samt organuttagning från apa för in vitro-studier och organbank

Sökord

Blodtappning, Benmärg, Ryggmärgsvätska, Apor

Varaktighet

Försöket beräknas pågå till 2024-05-09

Använda djurarter

- Krabmakak (*Macaca fascicularis*), 75 st
- Rhesusapa (*Macaca mulatta*), 75 st

Syfte med försöket

- 1 Grundforskning
- 2 Forskning om vilka effekter sjukdomar, ohälsa eller annat avvikande tillstånd har på människor, djur eller växter samt hur de ska undvikas, förebyggas, diagnosticeras eller behandlas
- 3 Forskning som innebär utvärdering, påvisande, reglering eller modifiering av fysiologiska tillstånd hos människor, djur eller växter
- 4 Forskning som syftar till förbättring av djurens välfärd
- 5 Utveckling, tillverkning eller testning av kvalitet, effekt och säkerhet av läkemedel, livsmedel, foder och andra ämnen eller produkter. Detta gäller endast i de syften som avses i 2-4
- 6 Forskning som syftar till artskydd
- 7 Skydd av den naturliga miljön för att bevara människors hälsa eller välfärd
- 8 Skydd av den naturliga miljön för att bevara djurs hälsa eller välfärd
- 9 Rättsmedicinska undersökningar
- 10 Användning i högskoleutbildning eller i utbildning som syftar till att förvärva, upprätthålla eller utveckla yrkesfärdigheter under förutsättning att användningen framgår av utbildningens kursplaner, och är nödvändig med hänsyn till syftet med utbildningen.
- 11 Framställning och upprätthållande av en genetiskt modifierad djurstam
- 12 Annat - gäller endast för försök som sannolikt inte orsakar lidande i lika stor eller större utsträckning än ett nålstick som utförts enligt god veterinärmedicinsk praxis

Beskrivning av syftet med försöket

Beskrivning av vad forskaren syftar till att uppnå, ta reda på, fastställa eller framställa genom att utföra detta försök.

Syftet är att erhålla blod, ryggmärgsvätska (cerebrospinalvätska) från helt obehandlade apor, för användande som standard i diagnostiska tester, referensmaterial i olika in-vitro studier, utveckla metoder för analys av läkemedelssubstanser, effektmärkörer och specifika hormoner samt benmärg för odling av stamceller och immunologiska studier. Organ kan också tas från apor som ska avlivas, och organen kan användas inom olika områden. Beställare är vanligtvis bioteknologiska företag eller läkemedelsföretag, som behöver utveckla metodik för användning i pågående eller kommande primatstudier. Även forskargrupper inom Karolinska Institutet och på andra universitet som behöver utveckla in-vitro metoder, odla stamceller, eller detaljstudera det immunologiska systemet hos primater kan vara beställare.

Beskrivning av nyttan av försöket

Beskrivning av nyttan för människa, djur eller miljö. Hur resultaten väntas få betydelse för den medicinska eller biologiska utvecklingen och när det gäller grundforskning vilka framsteg eller nya rön som kan förväntas på längre sikt.

Totalt sett leder detta arbete till att säkerställa korrekta analysmetoder, få kunskap om immunsystemet, stamceller och basala nivåer av olika ämnen i kroppsvätskor, vilket i sin tur leder till optimalt utförda djurstudier.

Beskrivning av vilken påverkan försöket förväntas ha på djuren

Beskrivning av vilka negativa effekter försöket förväntas ha på djuren och vad som ska hända med djuren efter försöket.

Alla ingrepp görs under narkos, och smärtlindring ges vid benmärgsprovtagning. Ringa påverkan vid de enskilda provtagningarna. Måttlig svårhetsgrad vid upprepade provtagningar.

Apor som ingått i andra studier kommer att användas, i den mån de studier de har deltagit i inte interfererar med de planerade in vitro studierna och om djuren har återhämtat sig. Inga nya apor kommer dock att köpas in enbart för detta ändamål, utan samtliga kommer att överföras från andra studier för att inte använda fler djur än nödvändigt. Aporna kan även komma att användas i andra försök efter provtagningarna, t.ex. i PET-försök. Det görs alltid en veterinär bedömning före återanvändning.

3R - Ersätta (Replace)

Varför djur måste användas och varför djurfria alternativ inte går att använda.

Blod, benmärg och ryggmärgsvätska för de aktuella ändamålen kan endast tillgodoses genom tappning från apor. De prover som tas används i in-vitro försök, vilket därigenom i många fall ersätter försök på levande djur.

3R - Begränsa (Reduce)

Vad forskaren har gjort för att försäkra sig om att de använder det minsta möjliga antalet djur.

Genom att använda apor som redan finns på djuravdelningen, och som just då inte används i andra försök, kan antalet nyinsatta djur i försök reduceras. De djur som i första hand används är sådana som ännu inte har satts in i andra försök, ingår som stabiliserande djur i större grupper, eller djur som av en eller annan anledning inte passar in i andra typer av försök.

3R - Förfina (Refine)

Förklaring till valet av djurart och varför de metoder som används är de mest skonsamma med hänsyn till att uppnå syftet med försöket. Beskrivning vad forskaren gör för att minimera djurens eventuella lidande.

Endast apor kan användas för de aktuella provtagningarna, eftersom de efterföljande studierna på de prover som tas har som syfte att användas vid analys av läkemedelssubstanser och effektmarkörer vid primatförsök, studera stamceller och immunsystemet hos apa.

Apornas miljö berikas strukturellt med särskild inriktning på att tillfredsställa djurens fysiologiska och beteendemässiga behov. Djuren tränas för att samarbeta vid provtagning och hantering. Berikning och träningsprogram för djuren utarbetas av etolog.