

Ε.ΜΗ ΤΕΧΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εξηγείστε το προτεινόμενο έργο χωρίς τη χρήση τεχνικών όρων ούτως ώστε να είναι εύκολα κατανοητό στον απλό αναγνώστη. Αποφύγετε να συμπεριλάβετε εμπιστευτικό υλικό ή οτιδήποτε άλλο που θα αναγνωρίσει εσάς ή το χώρο εργασίας σας.

Η μη τεχνική περίληψη θα αναρτηθεί στην ιστοσελίδα των Κτηνιατρικών Υπηρεσιών.

Παρακαλώ συμπληρώστε τα ακόλουθα:

Τίτλος του έργου	Μελέτη των μοριακών μηχανισμών που ελέγχουν τη μετάσταση του καρκίνου του μαστού και αξιολόγηση της αντι-μεταστατικής αποτελεσματικότητας φαρμάκων.		
Αναμενόμενη διάρκεια του έργου	5 χρόνια		
Σκοπός του έργου	Βασική έρευνα	Ναι	Όχι
	Μεταγραφική ή εφαρμοσμένη έρευνα	Ναι	Όχι
	Χρήση στο πλαίσιο ρυθμίσεων και συνήθης παραγωγή	Ναι	Όχι
	Προστασία του φυσικού περιβάλλοντος με γνώμονα την υγεία ή την καλή διαβίωση ανθρώπων και ζώων	Ναι	Όχι
	Διατήρηση των ζωικών ειδών	Ναι	Όχι
	Ανώτερη εκπαίδευση ή κατάρτιση	Ναι	Όχι
	Ιατροδικαστικές έρευνες	Ναι	Όχι
	Διατήρηση εκτρεφόμενων πληθυσμών γενετικώς τροποποιημένων ζώων	Ναι	Όχι
Περιγραφή των στόχων του έργου	Ενώ η μετάσταση παραμένει η κύρια αιτία θανάτου για τη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με καρκίνο του μαστού, ακόμη δεν υπάρχουν διαθέσιμες αποτελεσματικές θεραπείες κατά της μεταστατικής ασθένειας. Επομένως, η παρούσα μελέτη στοχεύει στο να διερευνήσει τους μοριακούς μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι στο να προάγουν τη μετάσταση του καρκίνου του μαστού και επίσης να εξετάσει την αποτελεσματικότητα υφιστάμενων χημικών ή φυσικών ουσιών που στοχεύουν πρωτεΐνες υπεύθυνες για την ολοκλήρωση της μεταστατικής διαδικασίας με σκοπό να την εμποδίσουν. Αυτοί οι μηχανισμοί και τα πιθανά φάρμακα θα μελετηθούν με τη χρήση ευρέως καθιερωμένων μοντέλων ποντικών για τον καρκίνο του μαστού.		
Ποια θα είναι τα οφέλη του έργου;	Παρά τις πρόσφατες διαγνωστικές και θεραπευτικές ανακαλύψεις τα τελευταία χρόνια, ο καρκίνος του μαστού παραμένει η κύρια αιτία θανάτου καρκινοπαθών γυναικών παγκοσμίως. Το γεγονός ότι η πλειοψηφία των ασθενών με		

	<p>καρκίνο του μαστού πεθαίνουν λόγω της εξάπλωσης των καρκινικών κυττάρων σε άλλα όργανα, και δεδομένου του ότι πολύ λίγα είναι ακόμη γνωστά σχετικά με τους μηχανισμούς που επάγουν αυτή την πολύπλοκη διαδικασία, απαιτεί οι ερευνητές να λάβουν άμεσα μέτρα. Επομένως, με τη διεξαγωγή αυτής της μελέτης, στοχεύουμε στη διαλεύκανση του ρόλου κρίσιμων γονιδίων που προωθούν τη μετάσταση του καρκίνου του μαστού χρησιμοποιώντας διάφορα μοντέλα ποντικών. Επιπλέον, αυτό το έργο στοχεύει επίσης να εντοπίσει και να ελέγξει διάφορες χημικές ή φυσικές ουσίες ή φάρμακα τα οποία έχουν ήδη εγκριθεί για τη θεραπεία άλλων ασθενειών για τη πιθανή τους δράση στο να περιορίζουν τη μετάσταση. Αυτή είναι μια ανερχόμενη και ανεξερεύνητη περιοχή έρευνας του καρκίνου η οποία έχει εξαιρετικά σημαντικές κλινικές και κοινωνικές επιπτώσεις. Η ενδεχόμενη ανάδειξη της αντι-μεταστατικής δράσης φαρμάκων σε μοντέλα ποντικών θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως η βάση για τη διερεύνηση της πιθανής τους χρήσης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού στα πλαίσια κλινικών δοκιμών. Σε τέτοια περίπτωση, πολλές γυναίκες παγκοσμίως θα μπορούσαν να επωφεληθούν σημαντικά από τέτοιες ανακαλύψεις που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στο σχεδιασμό αποτελεσματικών θεραπευτικών στρατηγικών για το μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Αυτές οι θεραπείες θα μπορούσαν να αυξήσουν το προσδόκιμο ζωής και να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής αυτών των ανθρώπων.</p>
<p>Καθορίστε τα είδη, τον αριθμό των ζώων και το χρονικό διάστημα που αναμένεται να χρησιμοποιηθούν τα συγκεκριμένα ζώα</p>	<p>Θα χρησιμοποιηθούν NOD.CB17-Prkdc^{scid}/J και CD1 nude ανοσοκατεσταλμένα θηλυκά ποντίκια, ηλικίας 6-8 εβδομάδων. Θα χρησιμοποιηθούν επίσης BALB/c και C57BL/6J φυσιολογικά θηλυκά ποντίκια, ηλικίας 6-8 εβδομάδων, για πειράματα διάρκειας 4-12 εβδομάδων. Συνολικά, υπολογίζουμε να χρησιμοποιήσουμε περίπου 500 ποντίκια και στα 5 χρόνια που θα διαρκέσει το έργο.</p>
<p>Ποιες είναι οι αναμενόμενες δυσμενείς επιπτώσεις στα ζώα και ποιο το αναμενόμενο επίπεδο δριμύτητας; Ποιά θα είναι η τύχη των ζώων μετά την ολοκλήρωση του έργου;</p>	<p>Για να μειώσουμε τον πόνο και το στρες σε ελάχιστα επίπεδα, τα ποντίκια θα αναισθητοποιούνται πλήρως πριν από την εμφύτευση των καρκινικών κυττάρων. Γενικά, οι διαδικασίες που περιγράφονται σε αυτό το έργο δεν προκαλούν ιδιαίτερα έντονο πόνο στα ζώα. Παρ' όλα αυτά η αναισθησία θα χρησιμοποιηθεί κυρίως για σκοπούς περιορισμού και συγκράτησης των ποντικών. Επιπλέον, η γενικότερη υγεία, συμπεριφορά και εμφάνιση των ζώων θα παρακολουθείται καθημερινά και το βάρος τους θα μετρείται εβδομαδιαία καθ' όλη τη διάρκεια των πειραμάτων μέχρι οι όγκοι να μεγαλώσουν σε ένα μέγιστο μέγεθος ή μέχρι να δημιουργηθούν μεταστατικοί όγκοι, ανάλογα με το πειραματικό πρωτόκολλο. Σε περιπτώσεις όπου οι όγκοι μεγαλώσουν πέραν του μεγίστου ορίου ή εάν τα ποντίκια εμφανίσουν συμπτώματα καχεξίας ή σημαντικής απώλειας</p>

	<p>βάρους, τα πειράματα θα τερματίζονται και τα ζώα θα σκοτώνονται με ευθανασία μέσω εισπνοής CO₂ και εξάρθρωση αυχένα. Μετά την ευθανασία οι όγκοι και άλλα επηρεαζόμενα όργανα θα αφαιρούνται για ιστολογική μελέτη. Γενικά, τα αναμενόμενα επίπεδα δριμύτητας των πιθανών επιπτώσεων στα ζώα είναι ήπια προς μέτρια.</p>
<p>Εξηγείστε γιατί απαιτείται η χρήση ζώων και γιατί δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί άλλη εναλλακτική μέθοδος χωρίς να περιλαμβάνει τη χρήση ζωντανών ζώων.</p>	<p>Ο κύριος στόχος αυτής της μελέτης είναι η διερεύνηση των μοριακών μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι στο να προάγουν τη μετάσταση του καρκίνου του μαστού και επίσης να εξετάσει την αποτελεσματικότητα διαφόρων ουσιών στην αναχαίτηση της μεταστατικής διαδικασίας. Η μεταστατική εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων από το αρχικό σημείο εμφάνισης του όγκου σε δευτερογενή όργανα είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που μπορεί να μελετηθεί συνολικά μόνο σε επίπεδο ενός ολόκληρου οργανισμού με τη χρήση ευρέως καθιερωμένων μοντέλων ποντικών για τη μετάσταση του καρκίνου. Για τη μερική αντικατάσταση της χρήσης ποντικών, θα πραγματοποιήσουμε μια σειρά in vitro πειραμάτων στο εργαστήριο πριν τη διεξαγωγή των μελετών με τα ζώα με σκοπό να επιβεβαιώσουμε ότι συγκεκριμένα γονίδια ή φάρμακα μπορεί να είναι αρκετά πιθανά υποψήφια μόρια που μπορεί να ελέγχουν ορισμένες μεταστατικές ιδιότητες των καρκινικών κυττάρων. Αυτή η μεθοδολογία θα χρησιμεύσει ως η βάση για να υποθέσουμε πιο βάσιμα ότι αυτές οι προσεγγίσεις μπορούν επίσης να είναι αποτελεσματικές στον έλεγχο της μετάστασης και στα ποντίκια.</p>
<p>Εξηγείστε πως θα διασφαλίσετε τη χρήση του ελάχιστου δυνατού αριθμού ζώων.</p>	<p>Για να μειώσουμε τον αριθμό των ζώων στο ελάχιστο, όλα τα πειράματα θα πραγματοποιηθούν βάσει της υφιστάμενης βιβλιογραφίας και μέσω της εφαρμογής ευρέως καθιερωμένων μεθοδολογιών. Επιπλέον, όλες οι πειραματικές διαδικασίες θα πραγματοποιηθούν από πολύ έμπειρους και καλά εκπαιδευμένους ερευνητές στη χρήση ποντικών. Με αυτό τον τρόπο θα αποφευχθούν τεχνικά προβλήματα όπως επίσης και αχρείαστος πόνος ή ακόμη και τυχαίος θάνατος ζώων κατά τη διάρκεια των πειραμάτων. Επιπλέον, όλες οι διαδικασίες θα προγραμματίζονται έγκαιρα, λαμβάνοντας επίσης υπόψη το είδος της απαιτούμενης πληροφορίας που μπορεί να εξαχθεί χρησιμοποιώντας τον ελάχιστο δυνατό αριθμό ζώων. Ο τελικός αριθμός των ποντικών που θα χρησιμοποιηθούν θα καθοριστεί επίσης από τη στατιστική ανάλυση που θα εφαρμοστεί με σκοπό την εξαγωγή στατιστικά σημαντικών πειραματικών αποτελεσμάτων. Τέλος, σε περιπτώσεις όπου πειραματικά δεδομένα έχουν ήδη δειχθεί από άλλες ερευνητικές ομάδες, αυτή η βιβλιογραφία θα χρησιμοποιηθεί και επομένως θα αποφευχθεί αχρείαστη επανάληψη πειραμάτων με ποντίκια.</p>

Λαμβάνοντας υπόψη τους στόχους του έργου εξηγήστε την επιλογή του είδους των ζώων και γιατί το ζωικό μοντέλο που θα χρησιμοποιήσετε είναι το βέλτιστο. Εξηγήστε τα μέτρα που θα λάβετε για να μειώσετε τη βλάβη στα ζώα.

Η πλειοψηφία των ζώων που θα χρησιμοποιηθούν σε αυτό το έργο θα είναι ανοσοκατεσταλμένα. Αυτά τα μοντέλα αποτελούν τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα για την εμφύτευση ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων και ανάπτυξη ανθρώπινων όγκων σε ποντίκια. Η απουσία ανοσοποιητικού συστήματος βοηθά σημαντικά την ανάπτυξη ανθρώπινων όγκων στα ποντίκια αυτά λόγω του ότι περιορίζει τις ανοσολογικές αποκρίσεις και την απόρριψη των καρκινικών κυττάρων. Σε περιπτώσεις όπου ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος κριθεί σημαντικός για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, θα χρησιμοποιηθούν «συγγενή» μοντέλα φυσιολογικών ποντικίων για τον καρκίνο του μαστού όπου καρκινικά κύτταρα ποντικίου θα εμφυτεύονται στο ίδιο είδος ποντικίου από το οποίο προήλθαν.

Για τη βελτιστοποίηση των πειραματικών συνθηκών και για την ελαχιστοποίηση του πόνου στα ζώα, όλες οι διαδικασίες θα εφαρμοστούν με βάση την οδηγία 2010/63/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και της Κυπριακής νομοθεσίας για την προστασία και ευημερία των ζώων (1994-2013).

Γενικά, οι διαδικασίες που περιγράφονται σε αυτό το έργο δεν προκαλούν ιδιαίτερα έντονο πόνο στα ζώα. Παρ' όλα αυτά, πριν από την εμφύτευση των κυττάρων, τα ποντίκια θα αναισθησιασθούν κυρίως για σκοπούς περιορισμού και συγκράτησής τους. Καθ' όλη τη διάρκεια της νάρκωσης τα ζώα θα τοποθετούνται σε θερμοφόρες για την αποφυγή υποθερμίας. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια των πειραμάτων η γενικότερη υγεία, συμπεριφορά και εμφάνιση των ζώων θα παρακολουθείται καθημερινά και το βάρος τους θα μετρείται εβδομαδιαία καθ' όλη τη διάρκεια των πειραμάτων. Σε περιπτώσεις όπου οι όγκοι μεγαλώσουν πέραν του μεγίστου ορίου ή εάν τα ποντίκια εμφανίσουν συμπτώματα καχεξίας ή σημαντικής απώλειας βάρους, τα πειράματα θα τερματίζονται και τα ζώα θα σκοτώνονται με ευθανασία.