

6.ΜΗ ΤΕΧΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Συμπληρώστε τα ακόλουθα σε απλή γλώσσα και χωρίς αναφορά σε τεχνικές λεπτομέρειες στην Ελληνική Γλώσσα και στην Αγγλική Γλώσσα. Η μη τεχνική περίληψη δημοσιεύεται από την αρμόδια αρχή στα πλαίσια της πληροφόρησης της κοινής γνώμης. Για περαιτέρω διευκρινήσεις ακολουθήστε τον [σύνδεσμο](#).

Τίτλος του έργου	Διερεύνηση των λειτουργικών και θεραπευτικών επιπτώσεων επιγενετικών ενζύμων στους γαστρεντερικούς καρκίνους
Διάρκεια του έργου	5 χρόνια
Λέξεις ευρετηριασμού	Epigenetic enzymes, chromatin biology, cancer
Σκοπός του έργου	<input checked="" type="checkbox"/> Βασική έρευνα <input checked="" type="checkbox"/> Μεταγραφική ή εφαρμοσμένη έρευνα <input type="checkbox"/> Κανονιστική χρήση (χρήση στο πλαίσιο νομοθετικών απαιτήσεων) <input type="checkbox"/> Προστασία του φυσικού περιβάλλοντος με γνώμονα την υγεία ή την καλή διαβίωση ανθρώπων ή ζώων <input type="checkbox"/> Έρευνα με σκοπό τη διατήρηση ζωικών ειδών <input type="checkbox"/> Εκπαίδευση ή κατάρτιση για την απόκτηση, διατήρηση ή βελτίωση των επαγγελματικών δεξιοτήτων <input type="checkbox"/> Ιατροδικαστικές έρευνες <input type="checkbox"/> Διατήρηση γενετικά τροποποιημένων ζώων που δεν χρησιμοποιούνται σε άλλα πρωτόκολλα
Περιγραφή των στόχων του έργου (π.χ τι είναι επιστημονικά άγνωστο ή ποιές είναι οι επιστημονικές/κλινικές ανάγκες)	<p>Η ανάπτυξη του καρκίνου συχνά οφείλεται στην δυσλειτουργία επιγενετικών ενζύμων που οδηγεί σε μη φυσιολογική έκφραση γονιδίων υπεύθυνων για την αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού καθώς και την αντίσταση στον θάνατο των καρκινικών κυττάρων. Συνεπώς τα ένζυμα που τροποποιούν τις ιστόνες έχουν συσσωρεύσει μεγάλο ενδιαφέρον ως σημαντικοί στόχοι για την θεραπεία του καρκίνου και ορισμένα απο αυτά ήδη στοχεύονται από διάφορους φαρμακολογικούς παράγοντες. Παρά τις υφιστάμενες μελέτες στον τομέα της επιγενετικής, η λειτουργία πολλών επιγενετικών ενζύμων που είναι υπεύθυνα για την τροποποίηση των ιστονών παραμένει ελάχιστα κατανοητή. Επομένως, ο κύριος στόχος της προτασης αυτής είναι να ανιχνεύσουμε τον ακριβή ρόλο συγκεκριμένων επιγενετικών ενζύμων στην ανάπτυξη του καρκίνου και να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητά τους ως θεραπευτικούς στόχους.</p>
Ποιά οφέλη αναμένονται από την υλοποίηση του συγκεκριμένου έργου (σε σχέση με τον άνθρωπο, τα ζώα ή το περιβάλλον)	<p>Το προτεινόμενο έργο έχει σχεδιαστεί για να προσφέρει σημαντική και καινούρια γνώση για τον τρόπο με τον οποίο τα επιγενετικά ένζυμα ελέγχουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Επίσης σημαντικό είναι το γεγονός ότι το τρέχον έργο στοχεύει στην ταυτοποίηση νέων θεραπευτικών στόχων με διεθνές ενδιαφέρον για την αναθεώρηση των μελλοντικών τρόπων αντιμετώπισης του καρκίνου σε εξελιγμένες θεραπείες που θα βελτιώσουν την ποιότητα ζωής.</p>
Είδος και συνολικός αριθμός ζώων που αναμένεται να χρησιμοποιηθούν στη διάρκεια του έργου	<p>Θα χρησιμοποιηθούν NOD.CB17-Prkdc^{scid}/J και CD1 nude ανοσοκατεσταλμένα θηλυκά ή αρσενικά ποντίκια, ηλικίας 6-8 εβδομάδων. Συνολικά, υπολογίζουμε να χρησιμοποιήσουμε περίπου 640 ποντίκια και στα 5 χρόνια που θα διαρκέσει το</p>

	<p>έργο.</p>
<p>Στο πλαίσιο υλοποίησης του έργου</p> <p>α. ποιές είναι οι αναμενόμενες δυσμενείς επιπτώσεις στα ζώα,</p> <p>β. ποιό θα είναι το εκτιμώμενο επίπεδο δριμύτητας των διαδικασιών καθώς και</p> <p>γ. ποιά η τύχη των ζώων μετά την υλοποίηση του έργου;</p> <p><i>Να αναφερθεί το υψηλότερο εκτιμώμενο επίπεδο δριμύτητας και το ποσοστό των ζώων που αναμένεται να το υποστούν</i></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 προκαλούν χαμηλό ή μετριο επίπεδο πόνου στα ζώα. Η αναισθησία θα χρησιμοποιηθεί κυρίως για σκοπούς περιορισμού και συγκράτησης των ποντικιών στα μοντέλα με υποδόρια εμφύτευση καρκινικών κυττάρων και επίσης στα μοντέλα όπου απαιτείται χειρουργική εμφύτευση κυττάρων σε διάφορα όργανα. Σε ευτές τις περιπτώσεις θα χορηγούνται επιπλέον αναλγητικά πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση. Επίσης, 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 βάρους, τα πειράματα θα τερματίζονται και τα ζώα θα σκοτώνονται με ευθανασία με υπερβολική δόση αναισθητικού και εξάρθρωση του 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>Οι αρχές των 3R</p>	
<p>Αντικατάσταση (Replacement)</p> <p>Γιατί είναι απαραίτητη η χρησιμοποίηση ζώων και όχι κάποια άλλη εναλλακτική μέθοδος πειραματισμού που δεν χρησιμοποιεί ζώα;</p>	<p>Ο κύριος στόχος αυτής της μελέτης είναι η διερεύνηση του ρόλου διαφόρων επιγενετικών ενζύμων ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στην ογκογένεση και μετάσταση διαφόρων τύπων καρκίνου της γαστρεντερικής οδού. Η ογκογένεση και 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 ποντικιών για τη μετάσταση του καρκίνου. Για τη μερική αντικατάσταση της χρήσης ποντικιών, θα πραγματοποιήσουμε μια σειρά in vitro πειραμάτων στο εργαστήριο πριν τη διεξαγωγή των μελετών με τα ζώα με σκοπό να επιβεβαιώσουμε ότι τα συγκεκριμένα γονίδια ή φάρμακα μπορεί να είναι αρκετά πιθανά υποψήφια μόρια που μπορεί να ελέγχουν ορισμένες ιδιότητες των καρκινικών κυττάρων. Αυτή η in vitro μεθοδολογία θα χρησιμεύσει ως η βάση για να υποθέσουμε ότι αυτές οι προσεγγίσεις μπορούν επίσης να είναι αποτελεσματικές στον έλεγχο της ογκογένεσης και μετάστασης και στα ποντίκια.</p>
<p>Μείωση (Reduction)</p> <p>Τι μέτρα θα εφαρμοστούν ώστε να χρησιμοποιηθεί ο μικρότερος αριθμός ζώων χωρίς να επηρεαστούν τα</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</p>

<p>ερευνητικά αποτελέσματα;</p>	<p>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 έχει υπολογιστεί από τη στατιστική ανάλυση που εφαρμόστηκε με σκοπό την εξαγωγή στατιστικά και κλινικά 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>
<p>Βελτίωση (Refinement) Λαμβάνοντας υπόψη τους στόχους του έργου εξηγήστε την επιλογή σας ως προς την επιλογή σας ως προς το είδος, το/τα πρότυπο(-α) και τη/τις μέθοδο(-ους). Εξηγήστε για ποιο λόγο είναι τα πλέον ενδεδειγμένα για τον προβλεπόμενο σκοπό. Τι μέτρα θα εφαρμοστούν ώστε τα ζώα να υποβληθούν στη μικρότερη δυνατή ταλαιπωρία;</p>	<p>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. Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, θα γίνεται η ενδεδειγμένη χρήση αναισθητικών και αναλγητικών, όπου χρειάζεται, ενώ τα πειράματα θα τερματίζονται με ευθανασία για να μην υφίστανται τα ποντίκια οποιοδήποτε στρες ή ταλαιπωρία.</p>