

## 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                  | Στόχευση των στρωματικών κυττάρων για την τροποποίηση του μηχανικού μικροπεριβάλλοντος συμπαγή καρκινικών όγκων και τη βελτιστοποίηση της χορήγησης φαρμάκων.   |                |                |
| Αναμενόμενη διάρκεια του έργου    | 24 μήνες  |                |                |
| Σκοπός του έργου                  | Βασική έρευνα   | Ναι            | <del>Όχι</del> |
|                                   | Μεταγραφική ή εφαρμοσμένη έρευνα  | Ναι            | <del>Όχι</del> |
|                                   | Χρήση στο πλαίσιο ρυθμίσεων και συνήθους παραγωγή   | <del>Ναι</del> | Όχι            |
|                                   | Προστασία του φυσικού περιβάλλοντος με γνώμονα την υγεία ή την καλή διαβίωση ανθρώπων και ζώων  | <del>Ναι</del> | Όχι            |
|                                   | Διατήρηση των ζωικών ειδών  | <del>Ναι</del> | Όχι            |
|                                   | Ανώτερη εκπαίδευση ή κατάρτιση  | <del>Ναι</del> | Όχι            |
|                                   | Ιατροδικαστικές έρευνες   | <del>Ναι</del> | Όχι            |
|                                   | Διατήρηση εκτρεφόμενων πληθυσμών γενετικώς τροποποιημένων ζώων  | <del>Ναι</del> | Όχι            |
| Περιγραφή των στόχων του έργου    | Το κυρίως αντικείμενο της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της υπόθεσης ότι: η συνδυασμένη χορήγηση χημειοθεραπείας και ενός κλινικά εγκεκριμένου φαρμάκου για τη μείωση των σχετιζόμενων με τον καρκίνο ινοβλαστών — στο εξής «καρκινικοί ινοβλάστες» — είναι πιο αποτελεσματική από την αποκλειστική χορήγηση χημειοθεραπείας, για την αποτροπή της ανάπτυξης καρκινικών όγκων.  |                |                |
| Ποια θα είναι τα οφέλη του έργου; | Η αποτυχία των συνήθων χημειοθεραπειών στην αντιμετώπιση πολλών ειδών καρκίνων έχει αποδοθεί στη δυσκολία των φαρμάκων να φτάσουν στα καρκινικά κύτταρα σε ποσότητες ικανές ώστε να επιφέρουν ίαση. Στους στερεούς όγκους τα αιμοφόρα αγγεία είναι συνήθως, μερικώς ή και πλήρως, συνθλιμμένα, με αποτέλεσμα την ανεπαρκή διοχέτευση θεραπευτικών ουσιών μέσω του αίματος. Η σύνθλιψη των αγγείων είναι αποτέλεσμα των δυνάμεων που αναπτύσσονται στον όγκο κατά την ανάπτυξή του, λόγω πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων στον περιορισμένο χώρο του περιβάλλοντος υγιή ιστού. Η μείωση των |                |                |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>δυνάμεων αυτών μπορεί να οδηγήσει στην ανάταξη των συνθλιμμένων αγγείων και να βελτιώσει τη διοχέτευση των φαρμακευτικών ουσιών και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, με αποτέλεσμα την αύξηση των πιθανοτήτων επιβίωσης. Στην παρούσα μελέτη θα ελεγχθεί η υπόθεση ότι: η τροποποίηση του μικροπεριβάλλοντος ενός όγκου με σταθμισμένη χορήγηση κλινικά εγκεκριμένης ουσίας για τη μείωση των καρκινικών ινοβλαστών μπορεί να ελαττώσει τις δυνάμεις που αναπτύσσονται στους όγκους και να αυξήσει την αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας. Για τη διερεύνηση αυτής της υπόθεσης, θα πραγματοποιηθούν μελέτες σε ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια ώστε να ταυτοποιηθεί η ουσία απομείωσης καρκινικών ινοβλαστών και να ποσοτικοποιηθεί ο κατάλληλος βαθμός απομείωσης που ελαττώνει τις δυνάμεις και ανατάσσει τα αγγεία πιο δραστικά. Εν συνεχεία, η ουσία απομείωσης των καρκινικών ινοβλαστών θα συνδυαστεί με χημειοθεραπεία, με σκοπό την ανάδειξη του ότι ο συνδυασμός των φαρμάκων είναι αποτελεσματικότερος από την αποκλειστική χορήγηση χημειοθεραπείας στη βελτίωση της επιβίωσης των ποντικών με καρκινικούς όγκους.</p>  |
| <p>Καθορίστε τα είδη, τον αριθμό των ζώων και το χρονικό διάστημα που αναμένεται να χρησιμοποιηθούν τα συγκεκριμένα ζώα</p>  | <p>Ποντίκια με βαρεία συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια, ηλικίας 6-8 εβδομάδων, θα χρησιμοποιηθούν για τους σκοπούς της έρευνας. Συνολικά, 236 θα χρειαστούν στο χρονικό διάστημα των 24 μηνών που θα διαρκέσουν τα πειράματα.</p>   |
| <p>Ποιες είναι οι αναμενόμενες δυσμενείς επιπτώσεις στα ζώα και ποιο το αναμενόμενο επίπεδο δριμύτητας; Ποια θα είναι η τύχη των ζώων μετά την ολοκλήρωση του έργου;</p> | <p>Η χορήγηση των διαφόρων ουσιών θα είναι μικρότερη από τη μέγιστη ανεκτή. Ουσίες πέραν της χημειοθεραπείας δεν αναμένεται να προκαλέσουν δυσμενείς επιπτώσεις στα ζώα. Πιθανά δυσμενή συμπτώματα που μπορεί να εμφανίσουν τα ζώα λόγω κυρίως της χημειοθεραπείας περιλαμβάνουν: εξέλκωση του όγκου, λευκοπενία, γαστρεντερική διαταραχή, μωλωπισμός ή αιμορραγία, αναιμία, ναυτία, ανορεξία, ερεθισμός κύστης, λήθαργος, αποχρωματισμός ούρων, αλλαγή στο χρώμα της επιδερμίδας, μείωση κολλαγόνου και αντιαγγειογενετικά συμπτώματα. Δεδομένου ότι οι προβλεπόμενες δόσεις χημειοθεραπείας θα είναι πολύ μικρότερες της μέγιστης ανεκτής δόσης, οι όποιες παρενέργειες αναμένεται να είναι πολύ περιορισμένες. Σε περιπτώσεις εξέλκωσης του όγκου, σημαντικής αλλαγής της φυσιολογικής συμπεριφοράς, ή απώλειας βάρους πλέον του 10% του φυσιολογικού, το ζώο θα θανατώνεται είτε με αυχενική εξάρθρωση, είτε με εισπνοή διοξειδίου του άνθρακα.</p> <p>Η χορήγηση ουσιών μέσω ενέσεων προκαλεί προσωρινό διαπεραστικό πόνο.</p> <p>Οι διαδικασίες της μελέτης ενδέχεται να προκαλέσουν ήπιο ως μέτριο άλγος στα ζώα, ωστόσο δεν αναμένεται τους δημιουργήσουν εκτεταμένη δυσφορία.</p> |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>Μετά το πέρας κάθε πειράματος, τα ποντίκια δεν μπορούν να ξαναχρησιμοποιηθούν σε επόμενο πείραμα και θα θανατώνονται.</p>  |
| <p>Εξηγήστε γιατί απαιτείται η χρήση ζώων και γιατί δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί άλλη εναλλακτική μέθοδος χωρίς να περιλαμβάνει τη χρήση ζωντανών ζώων.</p>   | <p>Η κύρια υπόθεση της παρούσας μελέτης μπορεί να επιβεβαιωθεί μόνον σε συστήματα <i>εν ζωή</i> καθώς περιλαμβάνει χορήγηση φαρμάκων σε καρκινικούς όγκους σε ρεαλιστικές συνθήκες και ποσοτικοποίηση των μεταβολών που επιφέρουν τα φάρμακα στο μικροπεριβάλλον και την ανάπτυξη των όγκων. Για την εις βάθος κατανόηση της φυσιολογίας των ανθρώπινων καρκινικών όγκων και τη μεταφορά των συμπερασμάτων σε ανθρώπους-ασθενείς, η μελέτη δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί σε τεχνητά, μη-<i>εν ζωή</i> συστήματα· κατά συνέπεια, η χρήση ζωντανών ζώων είναι απαραίτητη.</p>   |
| <p>Εξηγήστε πως θα διασφαλίσετε τη χρήση του ελάχιστου δυνατού αριθμού ζώων.</p>  | <p>Για τη μείωση του συνολικού αριθμού ζώων που θα χρειαστούν, η μελέτη προβλέπει την παράλληλη διεξαγωγή δύο πειραμάτων. Κατόπιν της εκτομής, κάθε όγκος θα τέμνεται σε δύο τμήματα. Το ένα τμήμα θα χρησιμοποιείται για το χαρακτηρισμό των μηχανικών ιδιοτήτων του όγκου, ενώ το άλλο θα χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της σύνθεσής του με χρήση ανοσοφθορίζουσών χρωστικών ουσιών. Κατά συνέπεια, ο συνολικός αριθμός των ποντικών που θα χρησιμοποιηθεί περιορίζεται στον μισό εκείνου που θα απαιτείτο αν τα παραπάνω πειράματα πραγματοποιούνταν ανεξάρτητα.</p> <p>Στην περίπτωση που κυτταρικές καρκινικές σειρές δεν χρησιμοποιηθούν στην παρούσα μελέτη, αυτές θα αποθηκευτούν και θα διατηρηθούν παγωμένες κι άθικτες (σε υγρό άζωτο). Αυτό ελαχιστοποιεί τον αριθμό των ζώων που απαιτούνται, δεδομένου ότι σε αυτά δεν θα εγχυσθούν οι συγκεκριμένες κυτταρικές σειρές με στόχο τη δημιουργία όγκων στα ζώα και την παραπέρα μελέτη τους.</p> |
| <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.</p> | <p>Η βαρεία συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια των ποντικών που θα χρησιμοποιηθούν επιτρέπει τη χρήση σε αυτά μοσχευμάτων από άλλους οργανισμούς και κατ' επέκταση τη μελέτη ανθρώπινων κακοηθειών. Επιπλέον, η χρήση ανοσοκατεσταλμένων ποντικών αποτελεί προϋπόθεση γιατί αυξάνει την πιθανότητα επιτυχούς ανάπτυξης όγκου ύστερα από την έγχυση καρκινικών κυττάρων.</p> <p>Η χρήση αναισθησίας και αναλγησίας όταν απαιτείται, στέγαση των ζώων, καθημερινή κλινική παρακολούθηση θα εξασφαλίσουν ότι τα ζώα θα υποστούν τη ότι τα ζώα θα λαμβάνουν έγκαιρη και κατάλληλη κτηνιατρική φροντίδα.</p> <p>Τα ζώα θα στεγάζονται σε ειδικά διαμορφωμένες εγκαταστάσεις και θα φροντίζονται από ειδικά εκπαιδευόμενο προσωπικό.</p>   |