

6.ΜΗ ΤΕΧΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Συμπληρώστε τα ακόλουθα σε απλή γλώσσα και χωρίς αναφορά σε τεχνικές λεπτομέρειες ώστε να είναι εύκολα κατανοητό στον απλό αναγνώστη. Η μη τεχνική περίληψη θα αναρτηθεί στην ιστοσελίδα των Κτηνιατρικών Υπηρεσιών στα πλαίσια της πληροφόρησης της κοινής γνώμης. Αποφύγετε να συμπεριλάβετε εμπιστευτικό υλικό ή οτιδήποτε άλλο που θα αναγνωρίσει εσάς ή το χώρο εργασίας σας. Για περαιτέρω διευκρινήσεις ακολουθήστε τον σύνδεσμο.

Τίτλος του έργου	Μηχανικοί βιοδείκτες για πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας της ανοσοθεραπείας σε καρκινικούς όγκους.
Διάρκεια του έργου	5 χρόνια
Λέξεις ευρητηριασμού	Immunotherapy, Physical oncology, Tumor pathophysiology, Mechanical Biomarkers
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 ανοσοθεραπεία είναι μια ραγδαία αναπτυσσόμενη μέθοδος κατά του καρκίνου με το εύρος αποτελεσματικότητάς της να παραμένει άγνωστο. Η υπόθεση της προτεινόμενης έρευνας είναι ότι η παθοφυσιολογία του καρκίνου εμποδίζει τη δράση της ανοσοθεραπείας, όπως συμβαίνει και στην χημειοθεραπεία και νανοθεραπεία. Η αποτελεσματική μεταφορά φαρμάκων στον καρκίνο εμποδίζεται από ανωμαλίες στην δομή του μικροπεριβάλλοντός του, που έχουν σαν αποτέλεσμα την μείωση της λειτουργικότητας των αιμοφόρων αγγείων και κατά συνέπεια της μεταφοράς του φαρμάκου. Η γρήγορη ανάπτυξη του όγκου στον περιορισμένο χώρο του υγιούς οργάνου, προκαλεί την δημιουργία μηχανικών δυνάμεων που συμπιέζουν τα αγγεία. Η συμπίεση των αγγείων μειώνει την ικανότητα τους να μεταφέρουν αίμα με αποτέλεσμα να ελαττώνεται η ροή του αίματος σημαντικά και οι καρκινικές περιοχές να είναι υποξικές, ανθεκτικές στην ανοσοθεραπεία και να αυξάνεται η πιθανότητα μετάστασης. Θεραπευτικές μέθοδοι που αποσκοπούν στην βελτίωση της αιμάτωσης περιλαμβάνουν την κανονικοποίηση της εξωκυτταρικής μήτρας για την ελάφρυνση των μηχανικών δυνάμεων και την αποσυμπίεση των αγγείων. Η μείωση των δυνάμεων επιτυγχάνεται με την χρήση αντι-ινικών φαρμάκων. Ο στόχος της προτεινόμενης έρευνας είναι ανάπτυξη μηχανικών βιοδεικτών (στηριζόμενοι στα επίπεδα δυνάμεων, αιμάτωσης και υποξίας των καρκινικών περιοχών) οι οποίοι θα καθορίζουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας του καρκίνου. Επιπλέον στηριζόμενοι σε αυτούς τους βιοδείκτες θα γίνει η πειραματική μελέτη του συνδυασμού αντι-ινικών φαρμάκων και ανοσοθεραπείας σε καρκίνους του μαστού, παγκρέατος και μελανώματος σε πειραματόζωα.</p>

<p>Ποιά οφέλη αναμένονται από την υλοποίηση του συγκεκριμένου έργου (σε σχέση με τον άνθρωπο, τα ζώα ή το περιβάλλον)</p>	<p>Το προτεινόμενο έργο έχει σχεδιαστεί για να προσφέρει σημαντική και καινούρια γνώση για τον τρόπο με τον οποίο η χρήση μηχανικών βιοδεικτών θα καθορίσει πως η ανοσοθεραπεία σε συνδυασμό με αντι-ινικά φάρμακα επηρεάζουν το μικροπεριβάλλον των καρκινικών όγκων και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Επαλήθευση της υπόθεσης θα προσφέρει καινούργιες πληροφορίες για την αποτελεσματική χρήση της ανοσοθεραπείας και την ανάπτυξη νέων στρατηγικών για την αντιμετώπιση του καρκίνου.</p>
<p>Είδος και συνολικός αριθμός ζώων που αναμένεται να χρησιμοποιηθούν στη διάρκεια του έργου</p>	<p>Θα χρησιμοποιηθούν BalbC και C57/BL6 θηλυκά ή αρσενικά ποντίκια, ηλικίας 6-8 εβδομάδων. Συνολικά, υπολογίζουμε να χρησιμοποιήσουμε περίπου 1488 ποντίκια και στα 5 χρόνια που θα διαρκέσει το έργο.</p>
<p>Στο πλαίσιο υλοποίησης του έργου α. ποιές είναι οι αναμενόμενες δυσμενείς επιπτώσεις στα ζώα, β. ποιό θα είναι το εκτιμώμενο επίπεδο δριμύτητας των διαδικασιών καθώς και γ. ποιά η τύχη των ζώων μετά την υλοποίηση του έργου; <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 μέτριο επίπεδο πόνου στα ζώα. Η αναισθησία θα χρησιμοποιηθεί κυρίως για σκοπούς περιορισμού και συγκράτησης των ποντικών στα μοντέλα με υποδόρια εμφύτευση καρκινικών κυττάρων και επίσης στα μοντέλα όπου απαιτείται χειρουργική εμφύτευση κυττάρων σε διάφορα όργανα. Σε αυτές 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 (για τα 540 ζώα) προς μέτρια (για τα 948 ζώα).</p>
<p>Οι αρχές των 3R</p>	
<p>Αντικατάσταση (Replacement) Γιατί είναι απαραίτητη η χρησιμοποίηση ζώων και όχι κάποια άλλη εναλλακτική μέθοδος πειραματισμού που δεν χρησιμοποιεί ζώα;</p>	<p>Ο κύριος στόχος της προτεινόμενης έρευνας είναι η ανάπτυξη μηχανικών βιοδεικτών οι οποίοι θα καθορίζουν το πρωτόκολλο για αποτελεσματική θεραπεία του καρκίνου. Επίσης στηριζόμενοι σε αυτούς του βιοδείκτες θα γίνει πειραματική μελέτη του συνδυασμού της χρήσης αντι-ινικών φαρμάκων και ανοσοθεραπείας στην ογκογένεση και μετάσταση διαφόρων τύπων καρκίνου όπως μαστού και παγκρέατος. 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 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 τα συγκεκριμένα φάρμακα μπορεί να είναι υποψήφια για αποτελεσματική θεραπεία του καρκίνου. Αυτή η in</p>

	<p>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) Τι μέτρα θα εφαρμοστούν ώστε να χρησιμοποιηθεί ο μικρότερος αριθμός ζώων χωρίς να επηρεαστούν τα ερευνητικά αποτελέσματα;</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 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 αχρεία 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>