

6.ΜΗ ΤΕΧΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Συμπληρώστε τα ακόλουθα σε απλή γλώσσα και χωρίς αναφορά σε τεχνικές λεπτομέρειες. 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	Ανάπτυξη καινοτόμων νανοσωματιδίων για οπτική απεικόνιση του καρκίνου και συνδυασμένη φωτοδυναμική θεραπεία με στοχευμένη και ελεγχόμενη διανομή αντικαρκινικών φαρμάκων.
Διάρκεια του έργου	5 χρόνια
Λέξεις ευρετηριασμού	καρκίνος, νανοσωματιδία, διάγνωση, θεραπεία.
Σκοπός του έργου	<p>X Βασική έρευνα</p> <p><input type="checkbox"/> Μεταγραφική ή εφαρμοσμένη έρευνα</p> <p><input type="checkbox"/> Κανονιστική χρήση (χρήση στο πλαίσιο νομοθετικών απαιτήσεων)</p> <p><input type="checkbox"/> Προστασία του φυσικού περιβάλλοντος με γνώμονα την υγεία ή την καλή διαβίωση ανθρώπων ή ζώων</p> <p><input type="checkbox"/> Έρευνα με σκοπό τη διατήρηση ζωικών ειδών</p> <p><input type="checkbox"/> Εκπαίδευση ή κατάρτιση για την απόκτηση, διατήρηση ή βελτίωση των επαγγελματικών δεξιοτήτων</p> <p><input type="checkbox"/> Ιατροδικαστικές έρευνες</p> <p><input type="checkbox"/> Διατήρηση γενετικά τροποποιημένων ζώων που δεν χρησιμοποιούνται σε άλλα πρωτόκολλα</p>
Περιγραφή των στόχων του έργου (π.χ τι είναι επιστημονικά άγνωστο ή ποιές είναι οι επιστημονικές/κλινικές ανάγκες)	<p>Παρά τη σημαντική ιατρική πρόοδο, ο καρκίνος του μαστού παραμένει παγκοσμίως η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο σε γυναίκες, κυρίως λόγω: (i) της έλλειψης έγκαιρης ανίχνευσης που θα μπορούσε να βελτιώσει σημαντικά την πρόγνωση, λόγω περιορισμών στις μεθόδους απεικόνισης που χρησιμοποιούνται σήμερα, όπως μαστογραφίες ακτίνων Χ, μαγνητική τομογραφία ή υπερηχογράφημα, οι οποίες υποφέρουν μεταξύ άλλων από περιορισμένη χωρική ανάλυση. (ii) επιπλοκές στη θεραπεία, όπως η υψηλή συστηματική τοξικότητα των αντικαρκινικών φαρμάκων ή η ανάπτυξη αντοχής στα φάρμακα που μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία της θεραπείας. Η νανοτεχνολογία μπορεί να προσφέρει νέες επιλογές για το μετριασμό της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού, μέσω της δυνατότητας ακριβής διάγνωση στα πρώιμα στάδια του όγκου να συνδυαστεί με αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία, χρησιμοποιώντας την ίδια νανοδομημένη συσκευή. Το παρόν έργο στοχεύει στην ανάπτυξη και αξιολόγηση καινοτόμων νανοσωματιδίων, τα οποία θα συνδυάζουν απεικόνιση φθορισμού με θεραπεία του καρκίνου, που θα βασίζεται στην υπερθερμία και την ελεγχόμενη απελευθέρωση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Στόχος των νανοσωματιδίων θα είναι να επιτρέπουν ευαίσθητη απεικόνιση όγκων σε πραγματικό χρόνο, ελαχιστοποιώντας τις επιβλαβείς παρενέργειες άλλων διαγνωστικών/θεραπευτικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται σήμερα. Το έργο αυτό αποτελεί μια ελπιδοφόρα στρατηγική για την επίτευξη υψηλής ανάλυσης ανίχνευση του καρκίνου στα πρώιμα στάδια ανάπτυξης του, καθώς και επιλεκτική καταστροφή όγκων με χαμηλή παράπλευρη τοξικότητα σε υγιείς ιστούς.</p>
Ποιά οφέλη αναμένονται από την υλοποίηση του συγκεκριμένου έργου (σε	Παρά τις σημαντικές διαγνωστικές και θεραπευτικές εξελίξεις τα τελευταία χρόνια, ο καρκίνος του μαστού παραμένει η κύρια αιτία

<p>σχέση με τον άνθρωπο, τα ζώα ή το περιβάλλον)</p>	<p>θανάτων από καρκίνο σε γυναίκες παγκοσμίως, συμπεριλαμβανομένης και της Κύπρου. Ο κύριος στόχος αυτού του έργου είναι η ανάπτυξη καινοτόμων νανοσωματιδίων που να συνδυάζουν απεικόνιση φθορισμού με υπερθερμία και στοχευμένη μεταφορά χημειοθεραπείας, ούτως ώστε να επιτευχθεί υψηλής ανάλυσης ανίχνευση του καρκίνου του μαστού στα πολύ πρώιμα στάδια του και ταυτόχρονα η επιλεκτική καταστροφή όγκων, με χαμηλές παρενέργειες στους υγιείς ιστούς. Το έργο στοχεύει σε μια διεπιστημονική προσέγγιση για την ανάπτυξη των νανοσωματιδίων και την αξιολόγηση της μεταφοράς και κατανομής τους σε όγκους, οι οποίες δεν είναι ακόμη καλά κατανοητές. Τα αποτελέσματα του έργου θα είναι επομένως εξαιρετικά χρήσιμα για την κλινική εφαρμογή της νανοτεχνολογίας γενικότερα, με τη δυνατότητα να ωφεληθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο του μαστού. Η έρευνα αυτή θα οφελήσει επίσης στην κατανόηση της βιοκατανομής και βιοσυμβατότητας νανοσωματιδίων, καθώς και των αλληλεπιδράσεων μεταξύ καρκινικών κυττάρων και νανοσωματιδίων, σε σχέση με τις φυσικοχημικές ιδιότητες των σωματιδίων. Τα αποτελέσματα του έργου θα μπορούσαν επίσης να προσφέρουν νέες ευκαιρίες για εξατομικευμένη θεραπεία. Επομένως, μεγάλος αριθμός γυναικών παγκοσμίως θα μπορούσαν να επωφεληθούν σημαντικά από τα αποτελέσματα του έργου αυτού, με αύξηση του προσδόκιμου ζωής και βελτίωση της ποιότητα ζωής.</p>
<p>Είδος και συνολικός αριθμός ζώων που αναμένεται να χρησιμοποιηθούν στη διάρκεια του έργου</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 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 δεν προκαλούν ιδιαίτερα έντονο πόνο στα ζώα. Παρ' όλα αυτά η αναισθησία θα χρησιμοποιηθεί κυρίως για σκοπούς περιορισμού και συγκράτησης των ποντικιών. 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 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.</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 αυτού του έργου είναι η ανάπτυξη καινοτόμων νανοσωματιδίων για τη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου. Αν και <i>in vitro</i> μοντέλα του καρκίνου μπορούν να δώσουν χρήσιμα αποτελέσματα, για να προσδιοριστούν με ακρίβεια παράμετροι όπως η φαρμακοκινητική και η μεταφορά σωματιδίων σε όγκους, απαιτούνται <i>in vivo</i> πειράματα. Η βιοσυμβατότητα των νανοσωματιδίων και η δυνατότητα για στοχευμένη θεραπεία, που αποτελούν σημαντικά ζητήματα για την πιθανή κλινική τους εφαρμογή, χρειάζεται να διερευνηθούν πειραματικά σε επίπεδο ενός ολόκληρου οργανισμού με τη χρήση ευρέως καθιερωμένων μοντέλων ποντικών για τον καρκίνο. Για τη μερική αντικατάσταση της χρήσης ποντικών, θα πραγματοποιήσουμε μια σειρά από <i>in vitro</i> πειράματα, όπως μετρήσεις βιωσιμότητας και μεταβολικής δραστηριότητας των κυττάρων, καθώς επίσης και μελέτη της κυτταρικής πρόσληψης των νανοσωματιδίων και πειράματα απεικόνισης. Οι ιδιότητες των νανοσωματιδίων και οι παράμετροι της θεραπευτικής αγωγής (π.χ. φόρτωση φαρμάκου, διάρκεια και ένταση ακτινοβολήσης με λέιζερ) θα βελτιστοποιηθούν πρώτα χρησιμοποιώντας <i>in vitro</i> μοντέλα, για να προσδιοριστούν οι βέλτιστες συνθήκες για <i>in vivo</i> δοκιμές. Τέλος, σε περιπτώσεις όπου τα πειραματικά αποτελέσματα έχουν προηγουμένως προσδιοριστεί από άλλες ερευνητικές ομάδες, θα γίνει αναφορά στη βιβλιογραφία ώστε να αποφευχθεί η περιττή επανάληψη πειραμάτων.</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 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>
<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. Σε περιπτώσεις όπου ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος κριθεί σημαντικός για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, θα χρησιμοποιηθούν «συγγενή» μοντέλα φυσιολογικών ποντικών για τον καρκίνο του μαστού όπου καρκινικά κύτταρα ποντικού θα εμφυτεύονται στο ίδιο είδος ποντικού από το</p>

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 ιδιαίτερο έντονο πόνο στα ζώα. Παρ' όλα αυτά, πριν από την εμφύτευση των κυττάρων, τα ποντίκια θα αναισθησθούν κυρίως για σκοπούς περιορισμού και συγκράτησης 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.