

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	Εξερεύνηση της δράσης ενός νέου αναστολέα της Κινάσης των Εστιακών Προσκολλήσεων (FAK-Focal Adhesion Kinase) ως αντικαρκινική και αντι-μεταστατική θεραπεία σε ποντίκια, <i>in vivo</i>
Διάρκεια του έργου	1 χρόνος
Λέξεις ευρετηριασμού	Ποντίκια, καρκινικά κύτταρα, ανάπτυξη όγκων, μετάσταση
Σκοπός του έργου	<input 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>Ο γενικός στόχος του έργου είναι η χρήση του νέου αναστολέα της FAK ως αντικαρκινική θεραπεία για αντιμετώπιση του καρκίνου και της μετάστασης.</p> <p>Τα ευρήματα πρόσφατων <i>in vitro</i> μελετών του εργαστηρίου μας υποδεικνύουν ότι η χρήση ενός μικρού πεπτιδικού αναστολέα της FAK, που αποτελείται από τις δομικές περιοχές LD2-LD4 της πρωτεΐνης paxillin, έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή των αλληλεπιδράσεων της δομικής περιοχής FAT της FAK και συνεπώς την απομάκρυνση της FAK από τις εστιακές προσκολλήσεις (Focal Adhesions). Ως αποτέλεσμα, η ικανότητα των καρκινικών κυττάρων, που εκφράζουν τον συγκεκριμένο αναστολέα, να μεταναστεύουν μειώνεται δραματικά καθώς επίσης και ικανότητα διείσδυσης τους. Στο παρόν στάδιο επιθυμούμε να εξετάσουμε τις δυνατότητες του αναστολέα αυτού σε προ-κλινικό στάδιο και να επιβεβαιώσουμε τα αποτελέσματα των <i>in vitro</i> μελετών επιτελώντας <i>in vivo</i> μελέτες σε ποντίκια.</p>
Ποιά οφέλη αναμένονται από την υλοποίηση του συγκεκριμένου έργου (σε σχέση με τον άνθρωπο, τα ζώα ή το περιβάλλον)	<p>Τα κύρια οφέλη από τα αναμενόμενα ευρήματα του έργου είναι</p> <p>α) ότι θα αυξήσουν την κατανόηση του μοριακού μηχανισμού δράσης ενός νέου αναστολέα της FAK, β) θα ξεκαθαριστεί η πιθανότητα χρήσης του αναστολέα ως αντικαρκινική θεραπεία σε προ-κλινικό επίπεδο και γ) θα ταυτοποιηθούν μικρά συνθετικά μόρια με ανάλογη δράση που θα έχουν αυξημένες πιθανότητες να χρησιμοποιηθούν ενάντια στον καρκίνο.</p>

	<p>Εκείνοι που θα επωφεληθούν είναι η Ιατρική και όλη η ανθρωπότητα (από τη κλινική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων).</p> <p>Βραχυπρόθεσμα, οι δημοσιεύσεις που θα προκύψουν αναμένονται να ενισχύσουν την φήμη της Κύπρου για Βιοϊατρική έρευνα παγκοσμίως.</p> <p>Μεσοπρόθεσμα, αυτές οι δημοσιεύσεις ενδέχεται να ενισχύσουν τις πιθανότητες του εργαστηρίου μας (και επομένως της Κύπρου) να λάβει χρηματοδότηση από το εξωτερικό για περεταίρω έρευνες σε αυτό τον τομέα.</p> <p>Μακροπρόθεσμα, τα αναμενόμενα ευρήματα του έργου μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βάση για νέα ευρήματα από εμάς και από άλλους επιστήμονες, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν στην ικανότητα βιοϊατρικών επιστημόνων να αποτρέπουν/θεραπεύουν συγκεκριμένους τύπους καρκίνου.</p>
<p>Είδος και συνολικός αριθμός ζώων που αναμένεται να χρησιμοποιηθούν στη διάρκεια του έργου</p>	<p>165 Ποντίκια (<i>Mus musculus</i>) 55 C57BL/6 και 110 NOD/SCID</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>A. Η κύρια αρνητική επίπτωση των διαδικασιών που αφορούν το συγκεκριμένο έργο είναι η ανάπτυξη όγκων μετά από υποδόρια ένεση καρκινικών κυττάρων ή/και εστιών μετάστασης μετά από ενδοφλέβια ένεση καρκινικών κυττάρων στα ποντίκια. Η αναμενόμενη συχνότητα εμφάνισης στα control ζώα είναι σχετικά ψηλή, ενώ στις ομάδες που θα λαμβάνουν την υπό διερεύνηση αντι-καρκινική και αντι-μεταστατική θεραπεία LD2-LD4, αναμένεται ότι θα είναι ελάχιστη. Στις περιπτώσεις όπου εμφανίζεται ταλαιπωρία στα ζώα (π.χ. λόγω ανάπτυξης όγκων πέραν των 20 mm) που δεν μπορεί να αποφευχθεί θα γίνεται ευθανασία (αυχενική εξάρθρωση ή ασφυξία με CO₂).</p> <p>B. Οι διαδικασίες που θα διεξαχθούν σε ΟΛΑ τα ποντίκια είναι ήπιας δριμύτητας.</p> <p>Γ. Τα ζώα θα θανατώνονται με το πέρας των πειραμάτων.</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>Τα ποντίκια είναι το πιο το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο και καλύτερα κατανοητό μοντέλο θηλαστικών (συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπου) στο κυτταρικό και μοριακό επίπεδο.</p> <p>Έχουμε ήδη επιτελέσει μελέτες σε <i>in vitro</i> μοντέλα, τα αποτελέσματα των οποίων καταδεικνύουν ότι η νέα αυτή μέθοδος έχει δυνατότητες να αναπτυχθεί σε κλινική, αντι-καρκινική θεραπεία. Γι' αυτό, στο παρόν στάδιο επιθυμούμε να επιτελέσουμε προ-κλινικές δοκιμές σε ποντίκια, για να εξετάσουμε αυτή την αντι-καρκινική και αντι-μεταστατική δράση του αναστολέα, αφού αιώτερος μας στόχος είναι να</p>

	<p>αναπτύξουμε φάρμακα που να μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αντι-καρκινική θεραπεία σε ανθρώπους.</p>
<p>Μείωση (Reduction) Τι μέτρα θα εφαρμοστούν ώστε να χρησιμοποιηθεί ο μικρότερος αριθμός ζώων χωρίς να επηρεαστούν τα ερευνητικά αποτελέσματα;</p>	<p>Χρησιμοποιώντας τα κατάλληλα στατιστικά εργαλεία ανά περίπτωση, ενώ ταυτόχρονα διατηρώντας την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων, εκτιμάται ότι θα περιοριστεί ο αριθμός των ζώων όσο είναι δυνατό. Στατιστικές μέθοδοι που θα χρησιμοποιηθούν συμπεριλαμβάνουν το “student’s t-test” και το “ANOVA test”.</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>Είναι ευρέως αποδεκτό ότι κύτταρα σε καλλιέργειες in vitro δεν λειτουργούν με ακριβώς τον ίδιο τρόπο όπως τα αντίστοιχα κύτταρα in vivo, για τα οποία υποτίθεται ότι λειτουργούν ως μοντέλα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα κύτταρα μέσα στο σώμα, σε αντίθεση με τις κυτταροκαλλιέργειες, βρίσκονται σε ένα σύνθετο περιβάλλον το οποίο περιλαμβάνει συνεχή έκθεση σε μοριακά σήματα τα οποία προέρχονται από διαφορετικά κύτταρα του σώματος. Επιπλέον, οι ζώντες οργανισμοί διαθέτουν ένα διάχυτο ανοσοποιητικό σύστημα το οποίο είναι αδύνατον να αναπαραχθεί in vitro. Για τους λόγους αυτούς λοιπόν αποφασίσαμε στην συγκεκριμένη μελέτη να προχωρήσουμε στην χρήση in vivo μοντέλων ποντικών για να αποδείξουμε ότι τα in vitro ευρήματά μας ισχύουν κάτω από in vivo συνθήκες.</p> <p>Επιλέχθηκαν τα ποντίκια ως οργανισμός μοντέλο για 3 βασικούς λόγους:</p> <p>A. Τα ζώα αυτά έχουν μικρή διάρκεια κύησης, αρκετά μικρό μέγεθος ώστε να είναι εύκολα στον χειρισμό και να εκτρέφονται εύκολα σε μικρούς χώρους και αναπαράγονται εύκολα σε συνθήκες αιχμαλωσίας, γεννώντας οκτώ ή και περισσότερα μικρά κάθε φορά.</p> <p>B. Το γονιδίωμα του ποντικού είναι πλήρως χαρακτηρισμένο και μοιάζει πολύ με το ανθρώπινο σε μέγεθος και περιεκτικότητα σε γονίδια. Ως εκ τούτου πειραματικά αποτελέσματα προ-κλινικών μελετών σε ποντίκια αποτελούν καλή βάση για κλινικές εφαρμογές και μελέτες.</p> <p>Γ. Ύπαρξη γενετικά τροποποιημένων ποντικών, που επιτρέπει έγχυση ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων και ανάπτυξη όγκων ή μεταστάσεων για πιο ακριβή μελέτη αντικαρκινικών και αντι-μεταστατικών θεραπειών και πως αυτές μπορεί να λειτουργήσουν στον ανθρώπινο οργανισμό.</p> <p>Στην προκειμένη μελέτη θα χρησιμοποιηθούν 2 πειραματικά μοντέλα καρκίνου σε ποντίκια. Το πρώτο είναι μοντέλο μελανώματος ποντικού σε συγγενικά ποντίκια. Λόγω του ότι τα συγκεκριμένα καρκινικά κύτταρα είναι ιδιαίτερα επιθετικά και μεταστατικά θεωρούμε ότι αποτελεί κατάλληλο μοντέλο για εξέταση της δραστηριότητας του LD2-LD4 ως αντικαρκινικού</p>

και μεταστατικού παράγοντα. Το δεύτερο μοντέλο χρησιμοποιεί ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια και επιτρέπει την ανάπτυξη ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων σε όγκους ή μεταστάσεις. Θεωρούμε ότι η χρήση του δεύτερου μοντέλου θα είναι ακόμα πιο αντιπροσωπευτική για πιθανή μελλοντική χρήση του LD2-LD4 (ή συνθετικών ανάλογων μικρών μορίων) σε κλινικές μελέτες.

Οι διαδικασίες που έχουν επιλεγεί συνάδουν με τα διεθνή πρότυπα και χρησιμοποιούνται από πάρα πολλά άλλα εργαστήρια στον τομέα ερευνών του εργαστηρίου μου. Αυτό διασφαλίζει την ευρεία αποδοχή των πειραματικών αποτελεσμάτων από ειδικούς στον τομέα.

Όλες οι διαδικασίες που θα χρησιμοποιηθούν είναι ήπιας δριμύτητας. Παρ' όλα αυτά, για την εξασφάλιση της όσο το δυνατόν μικρότερης ταλαιπωρίας των ζώων, θα γίνεται ενδοπεριτοναϊκή ένεση ποντικών με αναισθητικό φάρμακο για προσωρινή γενική αναισθησία τους.

Στις περιπτώσεις όπου εμφανίζεται ταλαιπωρία στα ζώα (π.χ. λόγω ανάπτυξης όγκων πέραν των 20 mm) που δεν μπορεί να αποφευχθεί θα γίνεται ευθανασία.