

1.1. Título do projeto de utilização de animais:

Doenças metabólicas: estudos mecanísticos e de biomarcadores

1.2. Nome do investigador responsável pela realização do projeto:

Maria Paula Borges de Lemos Macedo

Modelo de Resumo não técnico de projeto experimental

Título do projeto	Doenças metabólicas: estudos mecanísticos e de biomarcadores		
Duração do projeto	5 anos		
Palavras-chave (máx. 5)	Diabetes, obesidade, clearance, fígado gordo		
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º) ⁽¹⁾	Investigação fundamental	Sim	
	Investigação translacional ou aplicada	Sim	
	Uso regulamentar e produção de rotina		Não
	Proteção do ambiente natural no interesse da saúde ou do bem-estar do homem ou dos animais	Sim	
	Investigação destinada à conservação das espécies;		Não
	Ensino superior ou formação para aquisição, manutenção ou melhoria das qualificações profissionais		Não
	Inquéritos no domínio da medicina legal		Não
	Manutenção de colónias de animais geneticamente alterados ⁽²⁾	Sim	
Descreva os Objetivos do Projeto (ex., incógnitas científicas ou necessidades científicas/clínicas a serem abordadas, etc)	O excessivo consumo de gordura saturada e açúcar resulta em stress oxidativo hepático, inflamação e dislipidemia. Por sua vez, isto levará a ao desenvolvimento do chamada fígado gordo, obesidade e diabetes. A clusterina é uma proteína que podemos encontrar no fígado e que promove acções anti-inflamatórias e antioxidantes. Associada a esta proteína está a paraxonase-1 (PON-1). Ambas as proteínas têm sido associadas a processos inflamatórios, tendo papéis protectores – anti-inflamatórios e antioxidantes. Esta proposta irá determinar os papéis da clusterina e PON-1 no fígado.		

	<p>Especificamente pretendemos determinar se a clusterina (ApoJ) e PON-1 funcionam como contraponto à explosão de factores pro-oxidantes e pro-inflamatórios devidos ao consumo elevado de gordura e açúcares. A detecção precoce da doença e intervenções terapêuticas em indivíduos com diminuição no metabolismo da glucose em estadios pré-diabéticos poderá prevenir comorbidades associadas à diabetes e diminuir os custos nos serviços de saúde para estes pacientes. De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF), 46,3% das pessoas com diabetes não estão diagnosticadas, o que indica urgência na identificação de indivíduos com pré-diabetes, por forma a implementar estratégias preventivas.</p>
<p>Quais são os potenciais benefícios que possam derivar deste projeto (como poderia a ciência avançar ou os seres humanos ou outros animais poderiam beneficiar com o projeto)?</p>	<p>O interesse tecnológico e científico deste projecto de investigação será integrado numa estratégia coerente para melhorar o nosso conhecimento de como a clusterina e a PON-1 hepáticas protegem de complicações da obesidade. Este conhecimento permitirá efectuar estudos observacionais da clusterina e da PON-1 no plasma com o objectivo de melhorar o prognóstico de esteatose hepática não alcoólica e diabetes tipo 2.</p>
<p>Que espécies animais e números aproximados de animais serão utilizados?</p>	<p>Murganhos 1620</p>
<p>No contexto do que é proposto fazer-se aos animais, quais são os efeitos adversos esperados e o grau provável/esperado de severidade? O que acontecerá aos animais no final da realização do projeto?</p>	<p>No contexto do projecto de investigação em causa não se antecipam efeitos adversos significativos; no entanto, os animais serão constantemente monitorizados pelas pessoas envolvidas no projecto. Caso os animais mostrem letargia, respiração irregular, pele irritada, ausência de higiene (grooming), desidratação, perda de mais de 15% de peso os animais serão eutanasiados por inalação de CO₂. No final de todos os protocolos os animais serão sacrificados e os tecidos recolhidos para posterior análise.</p>
<p>Aplicação dos 3Rs</p>	
<p>1.Replacement (Substituição) Refira a razão por que precisa utilizar animais e por que não pode usar alternativas não-animais</p>	<p>O objectivo deste trabalho é o estudo de duas proteínas no contexto específico da obesidade, diabetes e esteatose hepática não alcoólica. Para isso temos necessidade de utilizar animais geneticamente modificados e estudar as interacções entre vários órgãos-chave para o metabolismo glucídico e lipídico. Tendo isto em conta é essencial a utilização de</p>

	<p>murganhos, ao invés de modelos não-animais como são as linhas células imortalizadas.</p> <p>O objectivo deste trabalho leva-nos a utilizar animais geneticamente modificados e estudar as interações entre vários órgãos-chave para o metabolismo glucídico e lipídico. Tendo isto em conta é essencial a utilização de murganhos, ao invés de modelos não-animais como as linhas células imortalizadas.</p>		
<p>2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais</p>	<p>Os números de animais, por procedimento experimental, que escolhermos são os que sabemos serem essenciais para garantir que, caso haja, se observa a diferença estatisticamente significativa entre os grupos (n=10) utilizando o menor número de animais possível. No caso do isolamento de populações de células do fígado dos animais escolhermos um n=10 pois é possível que ocorra uma perda de animais durante o procedimento cirúrgico de canulação da veia porta e também antecipamos que o fígado de alguns animais não nos permita ter rendimento celular suficiente, obrigando à combinação de mais de um animal.</p>		
<p>3.Refinement (Refinamento) Explique a escolha da(s) espécie e a razão porque o modelo(s) animal que serão usados são os mais refinados, tendo em conta os objetivos. Explique as medidas gerais que serão tomadas para minimizar os custos de bem-estar (danos) aos animais.</p>	<p>As características genéticas e biológicas do murganho mimetizam de forma precisa o que acontece em humanos e muitas das patologias observadas em humanos podem ser reproduzidas em murganhos. Assim, os investigadores na área da obesidade e diabetes mellitus têm reunido uma série de observações em murganhos que permitem perceber as alterações no metabolismo da glucose e lípidos que também se verificam em humanos. Para além disto, estudos recentes sugerem que as interações entre os diferentes órgãos são da máxima importância para a patologia e etiologia da obesidade e diabetes mellitus. Finalmente, a relativa curta esperança de vida destes animais e a sua rápida reprodução permitem monitorizar a progressão da doença ao longo da sua vida e numa amostra populacional relativamente grande. os animais serão constantemente monitorizados pelas pessoas envolvidas no projecto. Caso os animais mostrem letargia, respiração irregular, pele irritada, ausência de higiene (grooming), desidratação, perda de mais de 15% de peso os animais serão eutanasiados</p>		
<p>Para uso oficial</p>			
<p>O projeto será submetido a avaliação retrospectiva?</p>	<p>Sim</p>	<p>Não</p>	<p>Observações</p>

