

SECÇÃO 6: RESUMO NÃO TÉCNICO DO PROJETO

De notar que, de acordo com a alínea b), do artigo 43º do Decreto-Lei nº 113/2013, de 7 de Agosto, no pedido de autorização de um projeto deverá ser incluído um **resumo não técnico do projeto**, e considerou-se de utilidade que o mesmo faça parte da presente secção.

O resumo deverá ser redigido claramente usando termos não técnicos, sempre que possível, por forma a poder ser facilmente entendido por um leigo. Para além disso, de acordo com o artigo 49º do Decreto-Lei, o projeto deverá ser explicado salvaguardando sempre a propriedade intelectual e as informações confidenciais que identifiquem quer as pessoas envolvidas no projeto quer o estabelecimento onde os animais serão alojados.

O resumo não técnico será posteriormente publicitado no sítio da Internet da DGAV.

Modelo de Resumo não técnico de projeto experimental

Título do projeto	Estudos genéticos e celulares do desenvolvimento embrionário cardiovascular e suas implicações na doença.		
Duração do projeto	5 anos		
Palavras-chave (máx. 5)	Cardiogénese Angiogénese; Processos de regeneração cardíaca Enfarte de miocárdio. Função dos genes Cerberus-like 2 (<i>DAND5</i>) e <i>Ccbe1</i>		
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º) ⁽¹⁾	Investigação fundamental	Sim	Não
	Investigação translacional ou aplicada	Sim	Não
	Uso regulamentar e produção de rotina		Não
	Proteção do ambiente natural no interesse da saúde ou do bem-estar do homem ou dos animais		Não
	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⁾		Não



Descreva os Objetivos do Projeto

(ex., incógnitas científicas ou necessidades científicas/clínicas a serem abordadas, etc)

O objectivo deste projecto é o estudo aprofundado dos vários estádios de indução, desenvolvimento e regeneração do coração usando os ratinhos mutantes para os genes Cerl2, e Ccbe1, mutantes sistémicos ou condicionais como modelos experimentais. Estes estudos serão utilizados para obtenção de novos conhecimentos relacionados com as bases genéticas e celulares da doença cardíaca congénita. As doenças cardiovasculares caracterizadas por defeitos funcionais nos cardiomiócitos (células do músculo cardíaco) ou pela sua perda total são uma das principais causas de morte nos países desenvolvidos. Recentemente o nosso laboratório demonstrou que a perda de função do gene Cerl2 em ratinho leva a um espessamento significativo das paredes ventriculares devido ao aumento da divisão dos cardiomiócitos da camada compacta do miocárdio, e anteriormente este gene tinha também sido descrito por nós como essencial para o estabelecimento do eixo de simetria esquerdo/direito. Pretendemos continuar a examinar os mecanismos subjacentes às funções de Cerl2, e como este controla as cascatas de sinalização que induzem a proliferação de cardiomiócitos, usando para isso os modelos Cerl2 KO in vivo e in vitro, tentando obter estratégias para melhorar a reduzida capacidade regenerativa do coração.

Por outro lado, o nosso laboratório identificou recentemente um outro gene – Ccbe1 – que está altamente ligado com a formação das coronárias, além de estar enriquecido em células progenitoras cardíacas durante o desenvolvimento cardíaco e parece estar envolvido também na proliferação dos cardiomiócitos. Assim iremos usar também modelos Ccbe1 KO in vivo e in vitro para estudar a função deste gene mais em pormenor.

Tendo em conta que ambas os genes codificam para proteínas secretadas que, aparentemente, têm alguma função no desenvolvimento e proliferação de cardiomiócitos, estas proteínas são excelentes candidatas para testar se elas aumentariam a produção de cardiomiócitos.

Num contexto mais geral o objetivo deste projeto é portanto definir estratégias para melhorar a reduzida capacidade regenerativa do coração. A informação resultante dar-nos-á maiores bases para o conhecimento dos genes-alvo e das vias de sinalização cruciais para o controlo da formação do coração para poder assim manipular/estimular a produção de cardiomiócitos.

<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>Potencialmente este estudo dará a base do conhecimento que possibilitará o desenvolvimento de técnicas para aperfeiçoar a obtenção de elevados números de cardiomiócitos não geneticamente alterados e, portanto, seguros para o uso em contexto de medicina regenerativa do coração.</p>
<p>Que espécies animais e números aproximados de animais serão utilizados?</p>	<p>Murganho, 800 animais, cerca de 160/ano.</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>Manutenção de linhas geneticamente alteradas sem efeitos adversos espectáveis.</p> <p>Dor, desconforto moderados nos casos de severidade moderada.</p> <p>Grau de severidade ligeiro, moderado, ou não recuperação.</p> <p>Ocissão</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 uso de animais neste projeto serve para estudar a função dos nossos genes de interesse durante o desenvolvimento cardíaco em mamíferos. Este modelo animal é particularmente importante como ferramenta de estudo uma vez que a cardiogénese (desenvolvimento do coração) é um processo muito complexo; desde o desenvolvimento da arquitetura do coração e vasculatura coronária, aos processos moleculares e celulares. A utilização de animais geneticamente alterados nos genes de interesse é essencial para análise da influência destes nos processos da formação cardíaca e angiogénese; assim como em processos de regeneração e/ou cura usando modelos de regeneração cardíaca e de enfarte de miocárdio em ratinho.</p>
<p>2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais</p>	<p>O estudo das funções de alguns dos genes importantes no processo de cardiogénese é feito em células estaminais, que são expandidas em cultura o que permite uma redução do número de animais utilizado.</p> <p>Manutenção quando possível das linhas em homozigotia o que assegura que o número mínimo de animais é produzido</p> <p>Partilha de tecidos/material biológico com outros membros do grupo, e grupos externos para evita utilização de maior número de animais</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>Nos casos em que possa existir alta letalidade e/ou fenótipos adversos utilizar estratégia de cruzamentos em heterozigotia para obtenção de formas fetais homozigóticas</p> <p>Quando a linha não apresenta fenótipo adverso fazer a manutenção da linha GA em homozigotia para não haver necessidade de genotipagem.</p> <p>Os animais são alojados em grupo sempre que possível depois do desmame, em gaiola com cama e material de ninho/esconderijo.</p> <p>Humane endpoints: Monitorização de peso, condição física, e comportamental. Se fora de parâmetros normais os animais serão eutanasiados por método humano. Se a classificação de severidade de algum procedimento proposta exceder severidade moderada, os animais serão eutanasiados.</p> <p>Monitorização e registo para cada linha GA mantida, do bem-estar animal em tempos determinados: nascença, desmame, maturidade sexual, e verificação a longo termo de parâmetros de bem-estar relacionados com a idade.</p> <p>Animais que não serão necessários, ou utilizados 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>

Notas: (1) Elimine Sim ou Não, conforme apropriado.

(2) Com esta opção deverá ser escolhido, pelo menos, um fim/objetivo adicional.