

RESUMO NÃO TÉCNICO DO PROJETO

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.

Modelo de Resumo não técnico de projeto experimental

Título do projeto	Análise das alterações neuronais, neuro-endócrinas e morfológicas no intestino delgado no modelo de murganho C57BL/6J pré-diabético, induzido por dieta rica em gordura, para identificação de novos alvos farmacológicos intestinais para prevenir a diabetes tipo 2 e induzir a remissão		
Duração do projeto	60 meses		
Palavras-chave (máx. 5)	Diabetes Intestino Sistema nervoso entérico Pâncreas		
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º) ⁽¹⁾	Investigação fundamental	Sim	
	Investigação translacional ou aplicada		
	Uso regulamentar e produção de rotina		
	Proteção do ambiente natural no interesse da saúde ou do bem-estar do homem ou dos animais		
	Investigação destinada à conservação das espécies;		
	Ensino superior ou formação para aquisição, manutenção ou melhoria das qualificações profissionais		
	Inquéritos no domínio da medicina legal		
	Manutenção de colónias de animais geneticamente alterados ⁽²⁾		
Descreva os Objetivos do Projeto (ex., incógnitas científicas ou necessidades científicas/clínicas a serem abordadas, etc)	O projeto situa-se na área do estudo da prevenção e tratamento da diabetes tipo 2. O projeto pretende descobrir novo alvos farmacológicos no intestino para induzir a remissão da pré-diabetes e da diabetes tipo 2. O objetivo deste projeto é investigar alterações proteómicas, transcricionais, funcionais e neuroplásticas no intestino pré-		

	<p>diabético para identificação de novos alvos farmacológicos intestinais para prevenir a diabetes tipo 2 e induzir a remissão.</p> <p>Sistema endócrino/metabolismo [PB10]</p> <p>Sistema gastrointestinal, incluindo o fígado [PB5]</p> <p>Sistema nervoso [PB3]</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>Existem mais de 500 milhões de casos de diabetes tipo 2 em todo o mundo, com a prevalência a aumentar. Apesar de tratamentos atuais farmacológico intensos, a deterioração progressiva do controle metabólico leva a co-morbilidades graves, incluindo doenças cardiovasculares, neuropáticas e vasculares, reduzindo a expectativa de vida com grande custo para os sistemas de saúde. É necessário descobrir novos tratamentos preventivos e curativos com urgência. Os resultados deste projeto vão acrescentar conhecimentos sobre a patogênese e etiologia da diabetes tipo 2. O projeto pretende contribuir para progresso na área de tratamento da diabetes tipo 2, na prevenção e a indução da remissão da doença, colmatando assim uma necessidade clínica eminente.</p>
<p>Que espécies animais e números aproximados de animais serão utilizados?</p>	<p>Murganho (<i>Mus musculus</i>) [A1]; Nº estimado por severidade > não recuperação: 40; severidade ligeira: 60.</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>O projeto pretende usar o modelo de murganho (<i>Mus musculus</i>) C57BL/6J. O modelo pré-diabético é criado por administração de dieta com 45Kj% de gordura durante 12 semanas, relativamente a uma dieta controlo com 10%Kj gordura. Este é um modelo bem estabelecido para criar o modelo C57BL/6J com intolerância à glucose (pré-diabetes). No final das 12 semanas de dieta gorda, é feito um teste de tolerância à glucose oral com recolhar de micro amostras de sangue da cauda. No final os animais são sacrificados por deslocação cervical ou por anestesia profunda e perfusão transcardial com paraformaldeído para fixar todos os tecidos. Serão recolhidos em particular tecidos do sistema digestivo e órgãos acessórios para estudo de novos alvos proteómicos.</p> <p>O modelo de dieta gorda é bem tolerado e não causa desconforto ou dor aos animais, não sendo prevista razão para sacrificar os animais antes de completadas as 12 semanas de dieta gorda. No final das 12 semanas de dieta gorda é feito um único teste de tolerância à glucose oral com</p>

	<p>recolhar de micro amostras de sangue da cauda; este procedimento é normalmente bem tolerado.</p> <p>Para recolher os tecidos do sistema digestivo e órgãos acessórios, os animais são sacrificados por deslocação cervical ou por anestesia profunda e perfusão transcardial com agente químico que fixa todos os tecidos na sua forma natural.</p>
Aplicação dos 3Rs	
<p>1.Replacement (Substituição) Refira a razão por que precisa utilizar animais e por que não pode usar alternativas não-animais</p>	<p>A diabetes tipo 2 é uma doença complexa que envolve vários órgãos e tecidos, incluindo intestino, pâncreas, fígado, músculo e tecido adiposo. O modelo do murganho C57BL/6J submetido a uma dieta rica em gordura durante 12 semanas é um modelo bem estabelecido de pré-diabetes. Na primeira parte deste estudo vamos estudar alvos farmacológicos no sistema entérico nervoso e órgãos acessórios em tecidos recolhidos de forma intacta, de modo que não seria possível usar ferramentas como linhas celulares, organoides e culturas organo-típicas para este tipo de estudo. No entanto, na segunda parte do estudo iremos fazer culturas de células primárias, organoides e culturas organo-típicas para estudar sinalização entérica e dos circuitos neuronais entéricos perante os componentes da dieta, incluindo gorduras específicas e fitoquímicos, reduzindo assim o número de animais utilizado para escolher os componentes dietético mais promissores para reverter a diabetes.</p>
<p>2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais</p>	<p>O número de animais por coorte foi calculado usando como guia os "Guidelines for the Care and Use of Mammals in Neuroscience and Behavioral Research Sample Size Determination" da National Research Council (US) Committee on Guidelines for the Use of Animals in Neuroscience and Behavioral Research. Washington (DC): National Academies Press (US, 2003)." O número de amostras para variáveis contínuas é baseado nos seguintes parâmetros: diferença que se pretende observar de 50% em relação ao controlo, desvio padrão espectável de medições por imunofluorescência de 35%, nível de significância 5%, e potencia do teste estatístico de 80%, o que resulta na estimativa de serem necessários 9 animais por grupo. Assim pretendemos ter 10 animais por grupo para colmatar a perda não prevista de amostra ou de um animal por grupo. Amostras de todos os tecidos</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</p>	<p>O modelo do murganho C57BL/6 submetido a uma dieta rica em gordura durante 12 semanas é um modelo bem estabelecido de pré-diabetes cujas sub-estirpes já foram recentemente amplamente estudadas, tendo-se chegado à conclusão que a estirpe C57BL/6J é de momento o modelo</p>

<p>as medidas gerais que serão tomadas para minimizar os custos de bem-estar (danos) aos animais.</p>	<p>de murganho mais adequado para o estudo da pré-diabetes que, por ser um mamífero, é um excelente modelo da pré-diabetes que permite translação dos resultados da investigação para os humanos. Para a medida da glicemia em jejum no início e final das 12 semanas de dieta o jejum de 6 horas é imposto durante o período natural diurno de jejum dos murganhos e não durante o período noturno, durante o qual os animais normalmente se alimentam. Para a prova de tolerância à glicose oral utiliza-se uma sonda de plástico flexível que minimiza danos não intencionais de trajeto. A recolha de sangue da cauda é de micro amostras <3ul, minimizando a perda de sangue.</p>		
<p>Para uso oficial</p>			
<p>O projeto será submetido a avaliação retrospectiva?</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.