

## Órgão Responsável pelo Bem-Estar dos Animais | ORBEA

Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR) | Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC)

### Partilha de informação sobre investigação envolvendo animais (no âmbito do Acordo de Transparência sobre a Investigação Animal em Portugal que o iCBR subscreveu)

#### 1. INVESTIGADOR RESPONSÁVEL:

<b>Nome completo:</b>	Lino da Silva Ferreira
<b>Função/cargo:</b>	Investigador Principal
<b>Instituição de origem:</b>	CNC-UC / FMUC
<b>E-mail:</b>	<a href="mailto:lino@uc-biotech.pt">lino@uc-biotech.pt</a>

#### 2. DETALHES DO PROJETO:

<b>Título:</b>	Progeria: novas abordagens terapêuticas
<b>Data de início:</b>	Junho de 2017
<b>Data de término:</b>	Junho de 2022
<b>Principais objetivos:</b>	A Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS) é causada por uma mutação no gene da proteína lamin A/C levando à formação de uma variante anormal desta proteína, neste caso chamada de Progerina. Esta variante disfuncional da proteína é acumulada nas células promovendo deformações progressivas do núcleo celular e, consequentemente, a senescência prematura. Fisiologicamente, este fenómeno celular leva a um envelhecimento precoce, sendo uma das principais características da doença a perda das células do músculo liso (smooth muscle cells - SMCs) das artérias com maior lumen. Em geral, os pacientes morrem devido a enfarte do miocárdio e

acidente vascular cerebral, e a sua esperança média de vida é de 13 anos. Alguns tratamentos promissores pré-clínicos e clínicos foram propostos nos últimos anos para a Progeria baseado em inibidores da farnesiltransferase ou rapamicina. Contudo, estas terapêuticas prolongam a vida dos pacientes durante relativamente pouco tempo e de facto são terapêuticas muito limitadas. Assim, este projecto tem como objectivo desenvolver terapêuticas mais eficazes para esta patologia.

### **3. IMPACTO ESPERADO (OU JÁ ALCANÇADO):**

<b>Potenciais benefícios</b> para o homem (ou para outros seres) e/ou para a sociedade em geral:	A identificação de terapias, como as que aqui se propõem, capazes de trazer uma solução inovadora para atrasar o avanço da doença tem como principal benefício melhorar a qualidade de vida dos pacientes com Progeria, promover o aumento da sua independência e da sua longevidade.
<b>Resultados já alcançados:</b>	Embora o projecto esteja ainda numa fase inicial, foram já alcançados alguns resultados positivos no que diz respeito à redução de perda de células do músculo liso, um dos fenótipos mais importantes da doença.

### **4. APLICAÇÃO DO PRINCÍPIO DOS 3R'S:**

<b>Replacement (Substituição)</b> Refira a razão por que precisa utilizar animais e por que não pode usar alternativas não-animais:	Desde 2012, foi desenvolvida no nosso grupo de investigação, uma plataforma in vitro utilizando células de pacientes com Progeria para avaliar a eficácia de fármacos. A realização destes estudos permitiu-nos identificar um alvo terapêutico que está a ser avaliado em mais estudos in vivo.
<b>Reduction (Redução)</b> Explique como garantirá que serão utilizados os números	O número de animais previsto foi calculado tendo em conta a informação descrita na literatura relativamente ao número mínimo de animais considerado como suficiente

mínimos de animais:	para gerar resultados com robustez estatística em estudos no contexto da Progeria que incluam, nomeadamente, o mesmo modelo animal e estratégias de análise histológica, comportamental e de sobrevivência semelhantes.
<p><b>Refinement (Refinamento)</b></p> <p>Explique por que razão o animal/modelo que escolheu é o mais adequado para este estudo e que medidas tomou para minimizar os potenciais danos ao seu bem-estar:</p>	<p>O modelo animal escolhido foi um modelo de murganho (<i>Mus musculus</i>) para progeria, da estirpe Lmna G609G/G609G. Esta estirpe de ratinho possui a mesma mutação, no gene da proteína Lamin A, que origina a HGPS em humano. Esses ratinhos acumulam progerina, apresentam alterações histológicas e transcripcionais características dos modelos progeroide e apresentam as principais manifestações clínicas da Progeria em seres humanos, sendo, portanto, o modelo mais indicado para estudar o potencial das terapias propostas neste projecto.</p> <p>Os animais serão mantidos em condições de alojamento de acordo com o recomendado pela Direcção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV). Para minimizar o stress de manuseamento dos animais, todos os procedimentos a serem efetuados serão realizadas sob anestesia (técnica cirúrgica de implantação da bomba de perfusão tipo Alzet) baseado em protocolos já descritos na literatura. Aos animais sujeitos este procedimento será ainda providenciado tratamento analgésico pós-cirúrgico bem como alimento húmido na cama para diminuir possíveis dores e desconforto, facilitando a sua recuperação. O bem-estar dos animais será monitorizado diariamente considerando vários parâmetros: sinais de sofrimento e stress, atividade e apetite, temperatura corporal e hidratação, monitorização da frequência respiratória. Embora não sendo expectável, caso algum animal apresente sinais de sofrimento considerados como limites críticos, estes serão sacrificados por sobredose de anestésico antes do término da experiência.</p>