

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 Transparéncia sobre a Investigação Animal em Portugal que o iCBR subscreveu)

1. INVESTIGADOR RESPONSÁVEL:

Nome completo:	Rosa Cristina Simões Fernandes
Função/cargo:	Investigadora Auxiliar
Instituição de origem:	Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR) – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
E-mail:	rcfernandes@fmed.uc.pt

2. DETALHES DO PROJETO:

Título:	ExoSwitch – Understanding the switch between dry and wet AMD: role of exosomes (Global Ophthalmology Awards Program from Bayer)
Data de início:	21-09-2018
Data de término:	20-08-2023
Principais objetivos:	A degenerescência macular da idade (DMI) é uma doença multifatorial, que se caracteriza por alterações pigmentares na mácula e depósitos subretinianos. Esta doença pode progredir para uma forma seca caracterizada por atrofia geográfica do epitélio pigmentado da retina (EPR) ou para uma forma húmida, neovascular ou exsudativa, na qual novos vasos da coróide penetram na membrana de Bruch. Presentemente, apesar de existirem algumas terapias disponíveis apenas para a forma húmida, que permitem o retardamento da progressão da doença, não existe cura para a DMI. Por outro lado, os mecanismos moleculares e celulares subjacentes a esta patologia encontram-se pouco esclarecidos. Pretende-se investigar os mecanismos subjacentes à libertação de pequenas vesículas pelas células do EPR e a sua função específica na rutura da barreira hemato-retiniana externa e na neovascularização da coróide (CNV) na DMI.

3. IMPACTO ESPERADO (OU JÁ ALCANÇADO):

Potenciais benefícios para o homem (ou para outros seres) e/ou para a sociedade em geral:	Não existe cura para a DMI e as opções terapêuticas são bastante invasivas e só existem para a forma exsudativa da doença. Este projeto permitirá avaliar a contribuição de pequenas vesículas provenientes do EPR e identificar os intervenientes chave subjacentes à patogénese da DMI. Logo, este estudo com animais vai permitir uma melhor compreensão desta doença e representará um avanço no desenvolvimento de novas e mais eficazes estratégias terapêuticas para a perda de visão associada à progressão da DMI.
Resultados já alcançados:	n/a

4. APLICAÇÃO DO PRINCÍPIO DOS 3R's:

Replacement (Substituição) Refira a razão por que precisa utilizar animais e por que não pode usar alternativas não-animais:	As experiências in vitro com culturas primárias de células do EPR permitirão identificar alguns dos mecanismos moleculares subjacentes à DMI e serão importantes para se compreender de que forma as pequenas vesículas libertadas pelas células do EPR conduzem à rutura da barreira hemato-retiniana externa e à CNV. Modelos biológicos complementares como os animais permitirão validar os mecanismos moleculares e celulares que estão envolvidos no desenvolvimento e progressão da DMI.
Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais:	Será utilizado o número mínimo de animais necessário para obter resultados válidos. Serão utilizadas células em cultura em todos os ensaios prévios à utilização de animais. Será feito um estudo piloto para aferir as condições experimentais e diminuir o número de animais a utilizar no estudo.
Refinement (Refinamento) 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:	Murganhos BALB/c – Para indução da forma seca da DMI e administração de vesículas: Não existe um único modelo animal de DMI capaz de recriar todas as características da DMI. O desenvolvimento de um modelo animal que mimetize todas as características das fases iniciais e tardias da doença no humano tem constituído um verdadeiro desafio devido a diferenças entre as espécies animais. Por exemplo, os murganhos C57BL/6(B6) são mais resistentes à indução da forma seca de DMI do que os murganhos BALB/c. Por isso, iremos utilizar os murganhos BALB/c que são os que melhor

mimetizam as características da forma seca da DMI. De forma a complementar os estudos e como controlo positivo, iremos também induzir CNV em murganhos adultos machos por fotocoagulação a laser de Kripton, para comparação com os resultados obtidos nos nossos modelos (Gross et al Mol Vis (2013) 19:54-61). Condições de alojamento, criação e cuidados a prestar aos animais: Os animais serão agrupados 4 a 4 ou 5 a 5 por gaiola e mantidos em ambiente de temperatura, luz e humidade controladas. Para a transferência de uma gaiola para a outra ou para a pesagem dos mesmos, os animais serão manuseados pela cauda de forma gentil. Durante a indução de CNV ou administração de vesículas, manter-se-á o animal aquecido (manta de aquecimento) e ficar-se-á atento para que o animal não fique com hipertermia. Como medidas de refinamento adicionais: os animais serão reutilizados longitudinalmente no estudo. Caso ocorram procedimentos que não induzam as lesões esperadas, esses animais serão reaproveitados para outros grupos do estudo.