

## 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:

<b>Nome completo:</b>	Ana Raquel Sarabando Santiago
<b>Função/cargo:</b>	Investigador Doutorado DL57
<b>Instituição de origem:</b>	iCBR
<b>E-mail:</b>	asantiago@fmed.uc.pt

#### 2. DETALHES DO PROJETO:

<b>Título:</b>	Biodegradable intravitreal porous implants for the extended release of A3 adenosine receptor agonist for the treatment of glaucoma
<b>Data de início:</b>	01-01-2016
<b>Data de término:</b>	01-12-2020
<b>Principais objetivos:</b>	O glaucoma é uma doença degenerativa da retina e uma das principais causas de perda de visão no mundo, caracterizada pela perda de células ganglionares da retina (CGR). A pressão intraocular (PIO) elevada é um importante fator de risco e principal alvo da terapêutica, contudo alguns doentes continuam a perder a visão, apesar do controlo eficiente da PIO. A ativação do recetor A3 da adenosina (A3R) confere proteção à retina, mais concretamente às CGR. Resultados obtidos previamente suportam firmemente a proteção das CGR pela ativação do A3R no dano glaucomatoso. Todavia, uma vez que o glaucoma é uma doença crónica, o tratamento com um agonista destes receptores

iria requerer múltiplas injeções intravítreas, com potenciais efeitos secundários. O principal objetivo deste projeto é avaliar o potencial neuroprotetor de um implante biodegradável para libertação do agonista do A3R num modelo animal de glaucoma.

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

<b>Potenciais benefícios para o homem (ou para outros seres) e/ou para a sociedade em geral:</b>	Foi utilizada uma nova abordagem com um implante intraocular para libertação do fármaco para ultrapassar as limitações das injeções intravítreas repetidas. Este projeto pode resultar no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o tratamento de doentes com glaucoma, adicionalmente à terapêutica para redução da PIO.
<b>Resultados já alcançados:</b>	O procedimento cirúrgico de implantação e a presença do implante na câmara vítrea não causaram alterações na estrutura e função da retina de ratos Wistar Han. Além disso, mostrámos que o implante é bem tolerado pelos animais não causando morte celular nem inflamação. Em culturas celulares de retina, o implante sem estar carregado com o fármaco ou os metabolitos da degradação do mesmo não provocaram morte celular das células da retina. Relativamente às experiências com o implante carregado com o fármaco em modelos animais de glaucoma, o fármaco libertado pelo implante preveniu a morte celular e alteração da função da retina causada pelo modelo de glaucoma. Em culturas celulares de retina, o fármaco libertado pelo implante preveniu a morte celular causada pela pressão hidrostática elevada.

### **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:	Inicialmente utilizaram-se culturas celulares (modelos in vitro) para avaliar o efeito da ativação do A3R na proteção das CGR sob pressão hidrostática elevada (para mimetizar o aumento da PIO que ocorre no glaucoma). Além disso, não
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	é possível mimetizar todas as variáveis que poderão contribuir na progressão da doença sem o recurso de um modelo animal.
<b>Reduction (Redução)</b> Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais:	Os modelos animais utilizados neste projeto já estão devidamente caracterizados, não tendo sido necessário usar animais para otimizar o modelo. O desenho experimental do estudo foi realizado com a contribuição de um teste estatístico de power analysis para reduzir ao mínimo o número de animais necessários.
<b>Refinement (Refinamento)</b> 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:	Os animais são mantidos em ambiente enriquecido. Os modelos experimentais em ratos Wistar estão bem caracterizados. Será realizada monitorização dos sinais vitais durante e pós-operação, e estabelecido os limites críticos para minimizar/evitar o sofrimento do animal.