

Resumos não-técnicos de projetos autorizados em 2016

Título do projeto	Desenvolvimento de uma vacina contra a hepatite B da mucosa: estudos de projeto e mecanísticos de um sistema protótipo de distribuição polimérica multicomponente		
Duração do projeto	3 anos		
Palavras-chave (máx. 5)	Adjuvantes, vacinas, nanopartículas, polímeros		
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º)	Investigação fundamental		Não
	Investigação translacional ou aplicada	Sim	
	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		Não
Descreva os Objetivos do Projeto (ex., incógnitas científicas ou necessidades científicas/clínicas a serem abordadas, etc)	b)Desenvolvimento de nanopartículas com função adjuvante de vacinas		
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)?	Desenvolvimento de vacinas orais e intranasais e ou desenvolvimento de vacinas terapêuticas		
Que espécies animais e números aproximados de animais serão utilizados?	Murganhos (aprox 150)		
No contexto do que você propõe fazer aos animais, quais são os efeitos adversos esperados e o grau provável/esperado de	Durante a experiência o procedimento mais severo será a recolha de sangue para avaliar o título de anticorpos e será feito sob ligeira		

severidade? O que acontecerá aos animais no final da realização do projeto?	anestesia. No final os animais são eutanasiados com anestesia.
Aplicação dos 3Rs	
1.Replacement (Substituição) Refira a razão por que precisa usar animais e por que não pode usar alternativas não-animais	Não existe alternativa no momento
2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais	Serão planeadas experiências com um número elevado de animais para que os grupos-controlo possam ser os mesmos para as diversas formulações em avaliação
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.	Os animais escolhidos são as espécies usadas normalmente para estudos de imunologia. Cada grupo animal será constituído por um número de elementos entre 3 e 6 animais e cada grupo ficará numa caixa individual de modo a conferir espaço suficiente e assim minimizar situações de stress. Os animais terão livre acesso a água, alimentação adequada e ciclos de luz/escuridão de acordo com o estimulado nos protocolos de bem-estar animal.

Título do projeto	Projeto Tec12013		
Duração do projeto	2 anos		
Palavras-chave (máx. 5)	Depressão, antidepressivos, dieta		
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º)	Investigação fundamental		Não
	Investigação translacional ou aplicada	Sim	
	Uso regulamentar e produção de rotina		Não
	Protecção 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		Não
Descreva os Objetivos do Projeto (ex., incógnitas científicas ou necessidades	A depressão é uma doença psiquiátrica comum e incapacitante que se encontra entre		

científicas/clínicas a serem abordadas, etc)	as cinco principais causas de doença em todo o mundo, contribuindo para um aumento significativo da morbilidade e mortalidade. Neste estudo propõe-se testar a eficácia de uma associação de fármaco e composto bioenergético, na presença de rações diferentes (ração 1 e 2), no tratamento da depressão, utilizando o modelo animal de depressão induzida por stresse crónico imprevisível.
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)?	Com este projeto pretende-se desenvolver uma associação farmacêutica para uso clínico em situações de depressão. Mais ainda, espera-se com este estudo perceber o efeito que a ingestão de uma dieta hipercalórica pode causar na eficácia dessa associação/fármaco.
Que espécies animais e números aproximados de animais serão utilizados?	Murganhos, Estirpe C57Bl6, 200 animais
No contexto do que propõe fazer 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?	Os procedimentos realizados têm um grau de severidade de moderado a severo, no entanto serão implementados <i>humane endpoints</i> em todas as experiências. Após a realização do projeto os animais serão sacrificados e os tecidos recolhidos e utilizados para estudos posteriores.
Aplicação dos 3Rs	
<p>1.Replacement (Substituição)</p> <p>Refira a razão por que precisa usar animais e por que não pode usar alternativas não-animais</p>	A depressão é uma patologia do sistema nervoso em que múltiplos circuitos neuronais são afectados sendo por isso impossível de mimetizar <i>in vitro</i> . Os modelos animais de doença são únicos e insubstituíveis para validar a eficácia/segurança de fármacos antes de avançar com os ensaios clínicos em humanos, não havendo qualquer alternativa ao uso de animais nesta fase.
<p>2.Reduction (Redução)</p> <p>Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais</p>	Os animais serão distribuídos por grupos de 10 animais, de forma a conseguir obter resultados significativos estatisticamente, evitando repetir a realização da experiência, como determinado pela power analysis efectuada e a experiência do grupo na análise de alterações do sistema nervoso.
<p>3.Refinement (Refinamento)</p> <p>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</p>	Os animais alojados individualmente serão manipulados diariamente, com colocação de comida e água. O alojamento individual é essencial neste estudo, não só para induzir o estado depressivo, bem como para controlar a ingestão diária de ração. Animais que apresentem perda de peso superior a 10% do peso inicial receberão fluidoterapia e animais

animais.	que apresentarem perda de peso superior a 20% do peso inicial serão eutanasiados com sobredose anestésica. Nenhum animal será reutilizado e todos os procedimentos serão efetuados por um investigador com experiência na realização deste protocolo e com formação na área de ciências de animais de laboratório.
O projeto será submetido a avaliação retrospectiva no final da sua realização.	

Título do projeto	Mecanismo molecular de transferência de melanina na pigmentação da pele		
Duração do projeto	18 meses		
Palavras-chave (máx. 5)	Pigmentação da pele Transferência de melanina Tráfego intracelular GTPases Rab		
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º)	Investigação fundamental		Não
	Investigação translacional ou aplicada	Sim	
	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
Descreva os Objetivos do Projeto (ex., incógnitas científicas ou necessidades científicas/clínicas a serem abordadas, etc)	Inquéritos no domínio da medicina legal		Não
	Manutenção de colónias de animais geneticamente alterados		Não
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>Confirmar o papel da Rab11b e de alguns dos seus efectores no processo de transferência de melanossomas, entre os melanócitos e os queratinócitos da pele, <i>in vivo</i>.</p> <p>Este estudo vai ajudar a clarificar os mecanismos moleculares que regulam a exocitose e a transferência de melanina na pele, e pode conduzir ao aparecimento de novas estratégias para modular a pigmentação da pele com aplicação no tratamento de problemas de saúde relacionados com a pigmentação da pele, podendo também levar à criação de novos produtos para utilização na</p>		

	indústria cosmética.
Que espécies animais e números aproximados de animais serão utilizados?	Serão utilizados murganhos transgênicos SCF em número de 10.
No contexto do que propõe fazer 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?	Não são esperados efeitos adversos prováveis para além da severidade Ligeiro. No final da realização das experiências os animais serão sacrificados.
Aplicação dos 3Rs	
1.Replacement (Substituição) Refira a razão por que precisa usar animais e por que não pode usar alternativas não-animais	Tendo sido já realizados estudos preliminares em cultura de células e tendo sido identificadas moléculas cuja modulação <i>in vitro</i> forneceu resultados relevantes, pretende-se agora estudar os efeitos dessa modulação <i>in vivo</i> como progressão e translação das actividades experimentais já efectuadas.
2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais	Só serão estudados os candidatos previamente seleccionados através de experiências <i>in vitro</i> .
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.	Os murganhos SCF possuem melanócitos distribuídos de forma homogénea em toda a epiderme, ou seja, contrariamente às estirpes “wild type”, que só têm melanócitos nos folículos pilosos, os murganhos SCF têm melanócitos em contacto com queratinócitos em toda a pele inter-folicular. Por essa razão têm pele escura em todo o corpo. Visto pretender-se realizar uma modulação da transferência de melanossomas dos melanócitos para os queratinócitos <i>in vivo</i> mediante a aplicação tópica de siRNA incorporado em lipossomas, é útil à realização desta experiência que a superfície cutânea onde são aplicados os lipossomas tenha melanócitos em toda a sua extensão e não apenas nas unidades foliculares. As medidas gerais que serão tomadas para garantir o bem estar animal são as preconizadas pelos organismos internacionais e nacionais relativamente a esta matéria.

Título do projeto	Posicionamento do núcleo em fibras musculares		
Duração do projeto	5 anos		
Palavras-chave (máx. 5)	núcleo, músculo esquelético, citoesqueleto, traide		
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º) ¹	Investigação fundamental	Sim	
	Investigação translacional ou aplicada	Sim	
	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		Não
Descreva os Objetivos do Projeto (ex., incógnitas científicas ou necessidades científicas/clínicas a serem abordadas, etc)	As fibras musculares, a unidade do músculo esquelético, são as maiores células do corpo humano e são multinucleadas. Em fibras adultas, os núcleos encontram-se na periferia da fibra muscular. No entanto durante a regeneração muscular e em diferentes doenças musculares, os núcleos estão no centro da fibra. Este projecto tem como objectivo perceber porque é que o núcleo se realocaliza na fibra muscular e como este posicionamento influencia a função do músculo.		
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)?	O posicionamento do núcleo nas células é importante para a função de diferentes tecidos (músculo, cérebro, intestino, etc). Perceber a função do posicionamento do núcleo permite aumentar o conhecimento do funcionamento destes diferentes tecidos.		
Que espécies animais e números aproximados de animais serão utilizados?	Serão utilizados murganhos, cerca de 4000 recém-nascidos e 1000 adultos		
No contexto do que se propõe fazer 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?	Os únicos efeitos adversos são relacionados com a cirurgia prevista no protocolo 2. Por forma a minimizar estes efeitos serão utilizados anestésicos e analgésicos apropriados. O nível de severidade é moderado e no final do projecto os animais serão eutanasiados para recolha de órgãos.		
Aplicação dos 3Rs			
1.Replacement (Substituição) Refira a razão porque precisa usar animais e por que não pode usar alternativas não-animais	O protocolo que envolvemos <i>in vitro</i> , utilizando células purificadas de animais recém-nascidos permite uma redução extrema do número de animais. Múltiplos laboratórios tentaram utilizar alternativas não-animais e os resultados têm sido negativos, não havendo por isso, actualmente, uma alternativa.		
2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de	Os números de animais são baseados em cerca de 7 anos de experiência com os mesmos protocolos e são os mínimos necessários para se garantir		

animais	significância estatística a um nível de 95% de confiança.
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.	O músculo de murganho tem propriedades semelhantes ao músculo humano, e o número de células obtidas por animal é muito elevado, tendo em conta outras espécies de roedores. Assim sendo, o uso de murganho permite uma redução significativa do número de animais. No protocolo 2, é utilizada Anestesia total, seguida de analgesia por um período de vários dias para minimizar o mal-estar dos animais. Os animais são alojados em grupo e com enriquecimento ambiental (manto de ninho e esconderijo)

Título do projeto	Desenvolvimento terapêutico de fármacos anti-tumorais em modelos animais de cancro		
Duração do projeto	5 anos		
Palavras-chave (máx. 5)	Fármacos, cancro, anti-tumorais		
Fim/objectivo do projeto (de acordo com Artº 5º)	Investigação fundamental		Não
	Investigação translacional ou aplicada	Sim	
	Uso regulamentar e produção de rotina		Não
	Protecção 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		Não
Descreva os Objetivos do Projeto (ex., incógnitas científicas ou necessidades científicas/clínicas a serem abordadas, etc)	O objectivo do projecto é o desenvolvimento de fármacos com efeito anti-tumoral, com poucos efeitos secundários, que possam ser administrados isoladamente ou em conjunto com outras terapias já em vigor.		
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)?	Os fármacos a desenvolver poderão permitir um efeito anti-tumoral sem as desvantagens associadas às terapias actualmente disponíveis para pacientes com diferentes tipos de cancro.		
Que espécies animais e números aproximados de animais serão	Murganhos: estirpe Balb/C – cerca de 180 animais/ano; estirpe: Balb/C nude – cerca de 60		

utilizados?	animais/ano; estirpe: C57BL/6J – cerca de 20 animais/ano
No contexto do que se propõe fazer 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 projecto?	Efeitos esperados incluem perda de peso (inferior a 20% do peso inicial), e de apetite, assim como perturbação da postura erecta, entre outros sinais de desconforto, que não deverá ser mais do que moderado. Após a finalização das experiências, os animais serão eutanizados, de acordo com os protocolos descritos no projecto.
Aplicação dos 3Rs	
1.Replacement (Substituição) Refira a razão por que precisa usar animais e por que não pode usar alternativas não-animais	O objectivo do projecto é a produção de fármacos anti-tumorais, cujo potencial como terapias ou profiláticos pode apenas ser avaliado num organismo modelo, não havendo ainda nenhuma tecnologia alternativa disponível (quer <i>in silico</i> , quer <i>in vitro</i>), que permita mimetizar na sua totalidade a interacção entre os vários componentes do sistema imunitário.
2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais	Os números de animais a utilizar serão determinados com base em testes estatísticos, que permitem calcular o número mínimo de animais a utilizar, tendo em conta o grau de robustez pretendido e o tipo de análise que se pretende fazer da experiência.
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 objectivos. Explique as medidas gerais que serão tomadas para minimizar os custos de bem-estar (danos) aos animais.	Será utilizada anestesia sempre que se justificar e for possível, isto é, se o procedimento provocar mais desconforto do que o próprio procedimento da anestesia. Os animais serão também anestesiados antes de proceder à sua eutanásia. Todos os protocolos que envolvam manipulação de animais serão praticados por operadores com treino específico, e tendo sempre em consideração as boas práticas de experimentação animal.

Título do projeto	Abordagens químicas à produção de glicovacinas neutralizantes		
Duração do projeto	5 anos		
Palavras-chave (máx. 5)	Vacinas, glicoproteínas, glicoconjugação		
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º)	Investigação fundamental		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		Não
Descreva os Objetivos do Projeto (ex., incógnitas científicas ou necessidades científicas/clínicas a serem abordadas, etc)	O objectivo principal do projecto é a criação de um conjunto de candidatos a vacina que possam ter efeitos protectores contra Influenza		
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)?	O principal benefício será a criação de um candidato a vacina anti-Influenza, de efeitos neutralizantes, e com um conjunto de benefícios (listados no projecto) relativamente ao modelo actual desta vacina		
Que espécies animais e números aproximados de animais serão utilizados?	Murganhos: estirpe Balb/C – cerca de 120 animais/ano; estirpe: C57BL/6J – cerca de 20 animais/ano		
No contexto do que se propõe fazer 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?	Efeitos esperados incluem perda de peso (inferior a 20% do peso inicial), e perturbação da postura erecta, entre outros sinais de desconforto, que não deverá ser mais do que moderado. Após a finalização das experiências, os animais serão eutanizados, de acordo com os protocolos descritos no projecto.		
Aplicação dos 3Rs			
1.Replacement (Substituição) Refira a razão por que precisa usar animais e por que não pode usar alternativas não-animais	O objectivo do projecto é a produção de glicovacinas, cujo potencial para imunização pode apenas ser avaliado num organismo modelo, não havendo ainda nenhuma tecnologia alternativa disponível (quer <i>in silico</i> , quer <i>in vitro</i>), que permita mimetizar na sua totalidade a interacção entre os vários componentes do sistema imunitário.		
2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais	Os números de animais a utilizar serão determinados com base em testes estatísticos, que permitem calcular o número mínimo de animais a utilizar, tendo em conta o grau de robustez pretendido e o tipo de análise que se pretende fazer da experiência.		
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.	Será utilizada anestesia sempre que se justificar e for possível, isto é, se o procedimento provocar mais desconforto do que o próprio procedimento da anestesia. Os animais serão também anestesiados antes de proceder à sua eutanásia. Todos os protocolos que envolvam manipulação de animais serão praticados por operadores com treino específico, e tendo sempre em consideração as boas práticas de experimentação		

animal.

Título do projeto	Avaliação de um novo inibidor da COMT (o BIA 9-1067) e a sua comparação farmacométrica com outros fármacos clássicos usados na doença de Parkinson.		
Duração do projeto	5 anos		
Palavras-chave (máx. 5)	BIA 9-1067, levodopa, farmacocinética, farmacodinâmica, doença de Parkinson.		
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º)	Investigação fundamental		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		Não
Descreva os Objetivos do Projeto (ex., incógnitas científicas ou necessidades científicas/clínicas a serem abordadas, etc)	<p>O presente projeto tem como objetivo central a busca de alternativas capazes de aumentar a eficácia, diminuir os efeitos adversos e contornar os efeitos indesejados do tratamento prolongado com levodopa na doença de Parkinson.</p> <p>Por um lado, os inibidores da COMT atualmente presentes no mercado apresentam inconvenientes relevantes que limitam o seu sucesso clínico. Desta forma, pretende-se realizar uma extensa avaliação farmacocinética e farmacodinâmica do BIA 9-1067, um novo inibidor da COMT que surgiu para colmatar a necessidade de termos disponível um inibidor da COMT mais eficaz e ao mesmo tempo mais seguro.</p> <p>Por outro lado, com a progressão da doença de Parkinson é frequente os doentes começarem a apresentar disfagia, pretendendo-se desta forma avaliar o potencial da via nasal para administração da levodopa em alternativa à administração oral.</p> <p>Ao mesmo tempo, esta via alternativa poderá</p>		

	melhorar a biodisponibilidade na biofase (cérebro) minimizando a exposição sistêmica.
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)?	Melhoria da eficácia e tolerabilidade do tratamento com levodopa e inibidores da COMT na doença de Parkinson e aumento da adesão à terapêutica, o que se repercutirá numa melhoria considerável na qualidade de vida dos doentes com Parkinson (doença crónica que atualmente não apresenta cura).
Que espécies animais e números aproximados de animais serão utilizados?	Wistar: 100 animais / ano Murganhos CD-1: 100 animais / ano
No contexto do que se propõe fazer 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?	Tal como no Homem, alguns efeitos adversos podem estar associados à terapêutica aplicada, tais como diarreia, hipotensão, dor de cabeça, sonolência, alteração da coloração da urina, náuseas e vômitos. Contudo, serão efeitos adversos suaves a moderados. Durante a administração dos diferentes fármacos em estudo, a via de administração que poderá causar um maior grau de stress/perturbação nos animais será a via de administração nasal, por ser uma via de administração mais minuciosa e poder interferir parcialmente com a respiração. Ainda assim, os procedimentos mais delicados decorrerão em condições de anestesia minimizando dor e sofrimento nos animais, contribuindo para o refinamento dos procedimentos. Durante ou no final das tarefas a executar no projeto, os animais serão sacrificados.
Aplicação dos 3Rs	
1.Replacement (Substituição) Refira a razão por que precisa usar animais e por que não pode usar alternativas não-animais	Os métodos alternativos (<i>in vitro</i> e <i>ex vivo</i>) não permitem avaliar a evolução das concentrações dos fármacos ao longo do tempo nem simultaneamente avaliar a farmacodinâmica dos mesmos, além disso, também não permitem comparar vias de administração. Desta forma, para que sejam atingidos os objetivos do presente projeto é inevitável a utilização de um modelo animal vivo, uma vez que apenas o animal como um todo permite avaliar a evolução das concentrações plasmáticas, hepáticas, renais e cerebrais ao longo do tempo e avaliar em simultâneo a farmacodinâmica dos fármacos em estudo, dados que permitirão comparar fármacos e comparar diferentes vias de administração.
2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais	Nos diferentes estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos a realizar no presente projeto, a primeira etapa consistirá sempre em determinar os perfis plasmáticos através de

	colheitas feitas no mesmo animal ao longo do tempo. Este procedimento permitirá reduzir o número de animais necessários nas etapas farmacocinéticas e farmacodinâmicas seguintes, ajustando/otimizando os tempos de colheita de acordo com os resultados obtidos na primeira etapa. Sempre que aplicável a colheita de múltiplas amostras através da veia da cauda mediante implante de cateter periférico, é decisiva para a redução significativa do número de animais.
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.	Os roedores utilizados neste projeto – ratos Wistar e murganhos CD-1 – foram selecionados por serem os mais utilizados em laboratório, de fácil alojamento, manutenção e manipulação, com características fisiológicas bem conhecidas. As medidas gerais que serão tomadas para minimizar os custos de bem-estar (danos) aos animais, procedimentos que provoquem dor nos animais, será sempre utilizada anestesia geral ou local. Para além disso, antes dos estudos <i>in vivo</i> , os animais serão manipulados previamente pelo operador de forma a minimizar o stress induzido durante a manipulação.

Título do projeto	Avaliação do potencial da via nasal para tratamentos farmacológicos tópicos (locais) e entrega direta de fármacos ao sistema nervoso central.		
Duração do projeto	5 anos		
Palavras-chave (máx. 5)	Administração intranasal, farmacocinética, testes comportamentais, infeções respiratórias altas, doenças neurológicas		
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º) ¹	Investigação fundamental		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)	Avaliar o potencial da via nasal para administrar fármacos com ação tópica ou central, comparando os perfis farmacocinéticos e os níveis de toxicidade com os obtidos após a administração por vias clássicas (oral e intravenosa).		
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)?	Avanço importante na terapêutica farmacológica futura das infeções respiratórias altas e das doenças neurológicas. Proporcionar uma terapêutica mais segura, administrando doses efetivas mais baixas de forma a reduzir os efeitos tóxicos sistémicos frequentemente associados às administrações orais e intravenosas.		
Que espécies animais e números aproximados de animais serão utilizados?	Ratos Wistar: 200 animais / ano Murganhos CD-1: 400 animais / ano		
No contexto do que se propõe fazer 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 projecto?	Por se tratar de uma via de administração mais minuciosa (via intranasal), a respiração pode estar ligeiramente comprometida durante um curto período de tempo nos animais, podendo causar algum stress ligeiro. Tal como no Homem, alguns efeitos adversos podem estar associados a terapêutica aplicada; contudo espera-se que por via nasal não se verifiquem estes sintomas. De qualquer forma, serão efeitos adversos suaves/moderados. No final do projeto, os animais serão sacrificados.		
Aplicação dos 3Rs			
1.Replacement (Substituição) Refira a razão por que precisa usar animais e por que não pode usar alternativas não-animais	Os métodos alternativos (<i>in vitro</i> e <i>ex vivo</i>) não permitem avaliar a evolução das concentrações dos fármacos ao longo do tempo nem a eficácia terapêutica do composto após administração intranasal. O objetivo deste projeto é fazer um estudo comparativo entre as vias de administração intranasal, oral e intravenosa, o que, inevitavelmente, implica a utilização de um modelo animal vivo.		
2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais	Uma das etapas deste projeto consistirá em determinar os perfis plasmáticos através de colheitas feitas no mesmo animal ao longo do tempo. Este procedimento permitirá reduzir o número de animais necessários nas etapas farmacocinéticas seguintes, ajustando/otimizando os tempos de colheita de acordo com os resultados obtidos. No caso dos fármacos de ação central, o estudo da		

	biodistribuição cerebral será realizado mediante os resultados farmacocinéticos anteriores de forma a selecionar os tempos de amostragem mais importantes e assim minimizar o número de animais a utilizar.
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.	Os roedores utilizados neste projeto - Wistar e murganhos CD-1 - foram selecionados por serem os mais utilizados em laboratório, de fácil e económico alojamento, manutenção e manipulação, tendo em conta os objetivos. Características fisiológicas bem conhecidas. Nos procedimentos que provoquem dor nos animais, será sempre utilizada anestesia geral. Para além disso, antes dos estudos <i>in vivo</i> , os animais habituar-se-ão ao operador e a alguns procedimentos, de forma a minimizar o mal-estar, ficando também o operador mais alerta dos sinais e temperamento dos seus animais.

Título do projeto	Estudo dos mecanismos imunes associados à susceptibilidade dos recém-nascidos a infeções bacterianas e o desenvolvimento de vacinas		
Duração do projeto	5 anos		
Palavras-chave (máx. 5)	Infeções bacterianas neonatais; GAPDH, vacina, IL-10, TLR2		
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º) 1	Investigação fundamental	Sim	
	Investigação translacional ou aplicada		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		Não
Descreva os Objetivos do Projeto (ex., incógnitas científicas ou necessidades científicas/clínicas a serem abordadas, etc)	Identificar os mecanismos imunes que estão associados à susceptibilidade dos recém-nascidos a infeções bacterianas Desenvolver uma vacina contra as infeções bacterianas neonatais.		

<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>Como é sabido, os recém-nascidos são extremamente suscetíveis a infecções bacterianas. De acordo com dados da OMS, aproximadamente 1 milhão de mortes que ocorrem por ano são devido a sepses neonatal causada por infecções bacterianas neonatais. Mais ainda, 30-50% dos recém-nascidos que sobrevivem a estas infecções ficam com sequelas neurológicas permanentes. Assim, as infecções bacterianas em recém-nascidos são responsáveis por um número elevado de mortes causando ainda uma elevada morbidade.</p> <p>Os trabalhos experimentais a que nos propomos neste projecto adicionarão informação importante para identificar os mecanismos imunes que estão associados à susceptibilidade e à resistência e que são essenciais para o desenvolvimento de uma vacina contra estas infecções bacterianas.</p> <p>Propomo-nos ainda durante a execução deste projecto desenvolver uma vacina experimental contra estas infecções bacterianas.</p> <p>Esta investigação visa a futura aplicação desta vacina em humanos.</p>
<p>Que espécies animais e números aproximados de animais serão utilizados?</p>	<p>Murganhos C56BL/6 WT, BALB/c WT, IL-10 KO e murganhos TLR2 KO.</p>
<p>No contexto do que se propõe fazer 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 projecto?</p>	<p>Os ratinhos serão sacrificados a tempos diferentes de infeção para avaliação de vários parâmetros imunológicos e neurológicos. Alguns ratinhos serão usados na idade adulta em estudos de comportamento e avaliação de neurotransmissores, visto que um dos problemas de algumas destas infecções neonatais é causarem alterações comportamentais e/ou de aprendizagem.</p>
<p>Aplicação dos 3Rs</p>	
<p>1.Replacement (Substituição) Refira a razão por que precisa usar animais e por que não pode usar alternativas não-animais</p>	<p>Iremos sempre que possível efectuar estudos <i>in vitro</i>, mas para identificarmos o mecanismo imune de susceptibilidade deverão ser feitos estudos <i>in vivo</i>. Para testar uma vacina é essencial o uso de animais.</p>
<p>2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais</p>	<p>Irão ser feitas experiências com diferentes bactérias ao mesmo tempo para se poder usar os mesmos controlos e irão ser feitas experiencias <i>in vitro</i>.</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>A escolha do murganho prende-se com o facto deste estudo vir na sequência de outros em que foi utilizada essa mesma espécie. Mais ainda, para identificarmos os mecanismos imunes iremos usar animais geneticamente manipulados (murganhos deficientes em IL-10 e em TLR2) da mesma espécie: <i>Mus musculus</i>. As técnicas que serão usadas necessitarão de anticorpos, muitos dos quais só existem para a espécie usada neste projecto.</p> <p>A experiência obtida com os outros projectos aprovados pela DGAV e efectuados em recém-nascidos permitiram-nos identificar um conjunto de sinais que consideramos como <i>Human endpoints</i> para os recém-nascidos. Assim, os recém-nascidos serão sacrificados quando se verificar ausência de leite no estômago (<i>milky spot</i>), que significa que o animal é incapaz de se alimentar, logo terá um desfecho menos bom em algumas horas. Mais ainda, quando perderem mais de 20% do peso corporal ou quando apresentarem sinais evidentes de que a infeção será letal: rigidez corporal, perda de mobilidade, alteração da cor normal e/ou apresentarem sinais evidentes de inflamação sistémica (vermelhidão intensa localizada na zona da infeção ou dispersa por todo o corpo). Quando quaisquer uns (ou vários) destes sinais se mantiverem durante mais de 12 horas os ratinhos serão sacrificados por sobredosagem de um anestésico inalatório (Isoflurano).</p> <p>No caso dos animais adultos, os animais que não se conseguirem locomover, alimentar ou beber (expresso pela perda de peso > ou = 20%) e se manifestarem dor ou desconforto intenso e/ou duradouro serão sacrificados por sobredosagem anestésica (com Isoflurano).</p>
--	---

Título do projeto	Desenvolvimento de estratégias terapêuticas para a doença de Machado-Joseph		
Duração do projeto	5 anos		
Palavras-chave (máx. 5)	Ataxia, poliglutaminas, ataxina-3		
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º)	Investigação fundamental		Não
	Investigação translacional ou aplicada	Sim	
	Uso regulamentar e produção de rotina		Não
	Protecção 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		Não
Descreva os Objetivos do Projeto (ex., incógnitas científicas ou necessidades científicas/clínicas a serem abordadas, etc)	Diferentes estratégias para efetuar ensaios pré clínicos em ratinho para a DMJ, tendo em conta resultados promissores encontrados em organismos mais simples e validá-los em mamíferos (ratinhos).		
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)?	Poder encontrar candidatos terapêuticos para poderem ser testados em seres humanos, com o objetivo de se encontrar um tratamento para esta doença incurável.		
Que espécies animais e números aproximados de animais serão utilizados?	<i>Mus musculus</i> . Para um ensaio com duas doses de um composto serão necessários 120 animais.		
No contexto do que você propõe fazer 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?	No final do ensaio, os animais serão sacrificados por decapitação para recolha de tecidos e análises moleculares; ou sacrificados por exsanguinação (animais sob anestesia irreversível) para estudos neuropatológicos		
Aplicação dos 3Rs			
1.Replacement (Substituição) Refira a razão porque precisa usar animais e por que não pode usar alternativas não-animais	Para verificar a eficácia de um composto a nível motor e neuropatológico é necessário usar um modelo em que estes parâmetros possam ser animais avaliados.		
2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais	Ao fazer o cálculo do tamanho da amostra para o efeito pretendido (50% melhoria no comportamento) potência de 0,8 e significância 0,05 concluímos que 15 animais por grupo seria o mínimo necessário.		
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.	A estirpe utilizada (C57Bl6) é a estirpe mais utilizada para gerar modelos de doenças humanas. O número de animais é o mínimo possível para futuras análises estatísticas. Os animais são observados diariamente pelo investigador; o peso e o aspeto geral do animal serão monitorizados para controlar o bem estar dos animais. Caso se verifique uma perda de peso de 15 a 20%, comportamento anormais (estereotipias), tumores ou feridas numa grande área do corpo, os animais serão sacrificados de forma humana.		

Título do projeto	Determinação da causa terminal de morte por malária cerebral		
Duração do projeto	2 anos		
Palavras-chave (máx. 5)			
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º)	Investigação fundamental		Não
	Investigação translacional ou aplicada	Sim	
	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)	A Malária cerebral é uma das manifestações mais graves da infeção pelo parasita <i>Plasmodium falciparum</i> . Cerca de 10% das pessoas infectadas com este parasita podem desenvolver sintomas neurológicos podendo levar à morte em 20-30% dos casos, especialmente em crianças, mesmo sob terapia anti-malárica. Apesar de se conhecerem alguns dos mecanismos que levam ao desenvolvimento de malária cerebral, a causa terminal de morte é totalmente desconhecida. Este projecto pretende dissecar a causa terminal de morte colocando como hipótese que a morte ocorre por compressão dos centros respiratórios ao nível da medula oblongata, (como consequência da formação de edema intracraniano).		
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)?	Perceber qual a causa terminal de morte por malária cerebral, o que permitirá direccionar a terapêutica adjuvante para prevenir a morte.		
Que espécies animais e números aproximados de animais serão utilizados?	185 ratinhos		
No contexto do que se propõe fazer aos animais, quais são os efeitos adversos esperados e o grau provável/esperado de severidade? O que acontecerá aos	Todos os animais serão eutanaziados no final da experiência. Durante o trabalho experimental, dependendo do grupo experimental, alguns animais não sofrerão qualquer efeito adverso,		

animais no final da realização do projeto?	alguns sofrerão um efeito moderado e outros severo
Aplicação dos 3Rs	
1.Replacement (Substituição) Refira a razão por que precisa usar animais e por que não pode usar alternativas não-animais	Para estudar a causa da morte resultando de uma infecção é necessário fazê-lo num organismo inteiro.
2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais	As experiências são planeadas tendo em conta o numero de vezes que têm que ser repetidas (para garantir a reprodutibilidade dos resultados) e o número mínimo de animais que garanta uma análise estatística correcta. O número mínimo de animais será usado, sem prejuízo destes dois factores.
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.	O modelo animal usado está bem caracterizado e reconhecido na comunidade científica como reproduzindo uma boa parte da patologia humana. Nos grupos experimentais controlo, não sendo necessário obter dados <i>pós mortem</i> , os animais são eutanaziados quando manifestam os primeiros sintomas de malária cerebral. Todos os animais são eutanaziados no final das experiências.
O projeto será submetido a avaliação retrospectiva no final da sua realização.	

Título do projeto	Estudo da resposta imunológica e do efeito protector contra a neosporose conferido pela imunização em mucosas com antígenos de <i>Neospora caninum</i>		
Duração do projeto	40 meses		
Palavras-chave (máx. 5)	Neosporose; Vacina		
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º)	Investigação fundamental	Sim	
	Investigação translacional ou aplicada	Sim	
	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 colônias de animais geneticamente alterados		Não
Descreva os Objetivos do Projeto (ex., incógnitas científicas ou necessidades científicas/clínicas a serem abordadas, etc)	O objetivo é ensaiar uma vacina experimental que se espera seja eficaz contra a neosporose		
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)?	Uma vacina eficaz contra a neosporose evitaria os abortos e nados-mortos que ocorrem com grande frequência nos animais infectados		
Que espécies animais e números aproximados de animais serão utilizados?	Ratinhos (<i>Mus musculus</i>): 320 Bovinos (<i>Bos taurus</i>): 16		
No contexto do que se propõe fazer 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?	Nos murganhos utilizados não se esperam efeitos adversos detetáveis clinicamente, os animais serão sacrificados. Nos bovinos também não se esperam quaisquer efeitos adversos. Estes animais serão realojados no fim da experimentação.		
Aplicação dos 3Rs			
1.Replacement (Substituição) Refira a razão por que precisa usar animais e por que não pode usar alternativas não-animais	Estão previstos estudos <i>in vitro</i> na caracterização de efeitos imunológicos específicos da vacina. Contudo, não é possível testar a eficácia de uma vacina e caracterizar os mecanismos protetores que ela induz sem recorrer a experimentação <i>in vivo</i> .		
2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais	Foi feito um planejamento estatístico prévio de modo a garantir robustez de resultados e assim evitar repetições desnecessárias das experiências.		
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.	Os murganhos são um modelo utilizado para o estudo da neosporose, amplamente descrito na literatura internacional, no qual é possível reproduzir as características patológicas essenciais da infecção que ocorrem em bovinos, um hospedeiro natural do parasita <i>N. caninum</i> e o mais relevante economicamente. Não se prevêem danos significativos nos animais. Contudo prevê-se a utilização de anestesia ligeira se isso vier a revelar-se necessário. Embora não se prevendo a necessidade de recurso a “ <i>humane end-points</i> ” estes estão devidamente estabelecidos.		

Título do projeto	Comparação de dispersões sólidas amorfas obtidas por duas tecnologias de produção – secagem por aspersão e co-precipitação
Duração do projeto	1 ano
Palavras-chave (máx. 5)	Dispersões sólidas amorfas, secagem por

	aspersão, co-precipitação		
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º) ¹	Investigação fundamental		Não
	Investigação translacional ou aplicada	Sim	
	Uso regulamentar e produção de rotina	Sim	Não
	Protecção do ambiente natural no interesse da saúde ou do bem-estar do homem ou dos animais	Sim	Não
	Investigação destinada à conservação das espécies;	Sim	Não
	Ensino superior ou formação para aquisição, manutenção ou melhoria das qualificações profissionais	Sim	Não
	Inquéritos no domínio da medicina legal	Sim	Não
	Manutenção de colónias de animais geneticamente alterados ²	Sim	Não
Descreva os Objetivos do Projeto (ex., incógnitas científicas ou necessidades científicas/clínicas a serem abordadas, etc)	Caracterização e comparação dos perfis farmacocinéticos de duas dispersões sólidas amorfas obtidas a partir da mesma substância activa modelo, mas produzidas por duas tecnologias diferentes. Análise SWOT de duas tecnologias de produção de dispersões sólidas amorfas.		
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)?	Exploração de novas tecnologias para a produção de dispersões sólidas amorfas. Actualmente, as dispersões sólidas amorfas são uma das plataformas de formulação mais utilizadas para ultrapassar os problemas de baixa solubilidade dos novos fármacos.		
Que espécies animais e números aproximados de animais serão utilizados?	100 Murganhos, CD1		
No contexto do que se propõe fazer 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?	Não são esperadas reacções adversas ou secundárias durante a realização do ensaio.		
Aplicação dos 3Rs			
1.Replacement (Substituição) Refira a razão por que precisa usar animais e por que não pode usar alternativas não-animais	Os estudos alternativos não-animais não mimetizam os resultados observados em animais		
2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais	Utilizar-se-ão 3 animais por ponto, o qual será o número mínimo de modo a garantir um valor real		

<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>Não sendo necessária uma estirpe susceptível, os murganhos são a espécie animal que mais se adequa a este estudo atendendo a: espécie inferior dentro dos roedores, mais fácil manuseamento, custos de manutenção mais baixos, necessidade de menores quantidades de formulação.</p>
--	---

<p>Título do projeto</p>	<p>Aplicação de metodologias objetivas e não invasivas para avaliação de bem-estar em cavalos de resistência equestre</p>		
<p>Duração do projeto</p>	<p>3 anos</p>		
<p>Palavras-chave (máx. 5)</p>	<p>Cavalo, Endurance, Resistência Equestre, Stress,</p>		
<p>Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º) ¹</p>	<p>Investigação fundamental</p>		<p>Não</p>
	<p>Investigação translacional ou aplicada</p>	<p>Sim</p>	
	<p>Uso regulamentar e produção de rotina</p>		<p>Não</p>
	<p>Proteção do ambiente natural no interesse da saúde ou do bem-estar do homem ou dos animais</p>		<p>Não</p>
	<p>Investigação destinada à conservação das espécies;</p>		<p>Não</p>
	<p>Ensino superior ou formação para aquisição, manutenção ou melhoria das qualificações profissionais</p>		<p>Não</p>
	<p>Inquéritos no domínio da medicina legal</p>		<p>Não</p>
	<p>Manutenção de colónias de animais geneticamente alterados ²</p>		<p>Não</p>
<p>Descreva os Objetivos do Projeto (ex., incógnitas científicas ou necessidades científicas/clínicas a serem abordadas, etc)</p>	<p>A resistência equestre tem tido um crescimento importante na última década e a competitividade tem aumentado fruto do comércio de cavalos para o médio-oriente. Têm-se verificado acidentes graves devido ao aumento das velocidades praticadas actualmente, os quais nem sempre conseguem ser prevenidos pelo exame clínico subjectivo, realizados pelos médicos veterinários nas provas. O objectivo deste estudo é determinar se estes métodos são realizáveis em contexto de prova e se os seus resultados podem oferecer uma ferramenta mais objectiva para a identificação de problemas precocemente em cavalos de resistência equestre.</p>		
<p>Quais são os potenciais benefícios que</p>	<p>Reduzir a morbilidade dos cavalos em contexto</p>		

possam derivar deste projeto (como poderia a ciência avançar ou os seres humanos ou outros animais poderiam beneficiar com o projeto)?	de prova através da emissão de directrizes baseadas em resultados obtidos a partir de métodos objectivos ou mesmo aplicação de novas tecnologias em prova.
Que espécies animais e números aproximados de animais serão utilizados?	Equinos. Oitenta animais.
No contexto do que se propõe fazer 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?	Nenhum.
Aplicação dos 3Rs	
1.Replacement (Substituição) Refira a razão por que precisa usar animais e por que não pode usar alternativas não-animais	Trata-se de um estudo prático em contexto de prova.
2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais	Não sendo métodos invasivos este porto não se aplica.
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.	Não há danos.

Título do projeto	Potencial ação neuroprotetora de derivados da Quietorfina num modelo animal de Doença de Alzheimer		
Duração do projeto	6 meses		
Palavras-chave (máx. 5)	Doença de Alzheimer; Neuroprotecção; Neurodegeneração; Quietorfina		
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º)	Investigação fundamental		Não
	Investigação translacional ou aplicada	Sim	
	Uso regulamentar e produção de rotina	Não	Não
	Protecção 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		Não

	profissionais		
	Inquéritos no domínio da medicina legal		Não
	Manutenção de colónias de animais geneticamente alterados		Não
Descreva os Objetivos do Projeto (ex., incógnitas científicas ou necessidades científicas/clínicas a serem abordadas, etc)	Investigar os potenciais efeitos neuroprotetores de dois derivados da Quiotorfina num modelo animal de Doença de Alzheimer. Avaliar-se-á a ação destas substâncias na função motora, na memória de trabalho espacial, na memória episódica, na nocicepção e nas alterações histopatológicas no hipocampo.		
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)?	Identificar agentes neuroprotectores em Doença de Alzheimer, testando numa fase pré-clínica, moléculas com elevado potencial neuroprotector.		
Que espécies animais e números aproximados de animais serão utilizados?	Ratos Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>). Serão usados 48 ratos.		
No contexto do que se propõe fazer 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?	O stress estará apenas associado à icv feita sob anestesia com analgesia pós-operatória, mas os ratos irão recuperar totalmente. Sentirão apenas um desconforto, mas não antecipamos que os ratos tenham dor, nem que hajam complicações no controlo motor e na alimentação (<i>food or water intake</i>). O Método de eutanásia será por perfusão intracardíaca sob anestesia profunda.		
Aplicação dos 3Rs			
1.Replacement (Substituição) Refira a razão por que precisa usar animais e por que não pode usar alternativas não-animais	As ações sobre memória, comportamento motor e nocicepção, requerem testes em animais vivos.		
2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais	Irá ser utilizados 8 animais por subgrupo experimental, o número frequentemente usado em experiências com objectivos e metodologia semelhante, para permitir análise estatística conclusiva		

<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 objectivos. Explique as medidas gerais que serão tomadas para minimizar os custos de bem-estar (danos) aos animais.</p>	<p>Usar-se-á um modelo animal de Doença de Alzheimer bem caracterizado na literatura e aceite na comunidade científica internacional. Este modelo foi já usado para testar eventuais acções neuroprotectoras de outras substâncias. Testar-se-ão acções protectoras numa fase precoce da evolução da patologia, pelo que, de acordo com a literatura, não se esperam custos de bem-estar assinaláveis.</p> <p>Importa também salientar que os animais irão ser submetidos à icv sob anestesia e serão também monitorizados diariamente, com especial atenção no período pós operatório (depois da injeção icv), onde irão receber a devida analgesia.</p> <p>Qualquer sinal de desconforto, que não seja expectável, será tido em linha de conta e o animal será imediatamente eutanaziado através de uma dose letal de anestesia ou por narcose via CO2.</p> <p>Note-se que os animais irão estar alojados em condições que garantem o seu bem estar e saúde e terão acesso a enriquecimento ambiental (material de ninho e bloco de madeira para roer).</p>
---	---

Título do projeto	Valor prognóstico de gânglios linfáticos RANK+ em cancro da mama Luminal		
Duração do projeto	9 semanas		
Palavras-chave (máx. 5)	Biomarcador; via de sinalização RANK/RANKL; cancro da mama; recidiva		
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º)	Investigação fundamental		Não
	Investigação translacional ou aplicada	Sim	
	Uso regulamentar e produção de rotina		Não
	Protecção 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		Não

Descreva os Objetivos do Projeto (ex., incógnitas científicas ou necessidades científicas/clínicas a serem abordadas, etc)	A via de sinalização RANK/RANKL é importante quer no desenvolvimento de tumores da mama quer na sua metastização. Em cancros da mama triplo-negativos esta via está associada à transição epitélio-mesênquima e aquisição de características de estaminalidade. No entanto, não se sabe o seu papel específico na invasão de tumores do tipo luminal, ou seja, que expressam o receptor de estrogénios.
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)?	Os tumores da mama do tipo luminal são os mais frequentes. Apesar de terem melhor prognóstico muitas doentes recidivam. A descoberta de mecanismos associados à invasão tumoral pode abrir caminho ao estudo de novos biomarcadores de previsão de risco, bem como de novos alvos terapêuticos.
Que espécies animais e números aproximados de animais serão utilizados?	30 ratinhos (<i>Mus musculus</i>)
No contexto do que se propõe fazer 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?	O grau de severidade imposto pelos procedimentos será ligeiro a moderado. O projecto termina com o sacrifício dos animais em estudo.
Aplicação dos 3Rs	
1.Replacement (Substituição) Refira a razão por que precisa usar animais e por que não pode usar alternativas não-animais	Este estudo <i>in vivo</i> resulta de resultados prévios em modelos celulares.
2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais	O número de animais por grupo é o mínimo para se observarem diferenças estatísticas.
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.	Serão usados ratinhos NSG, os mais resistentes à suplementação exógena com estradiol e mais receptivos à implantação de tumores. Todos os procedimentos, excepto injeção subcutânea, serão feitos com anestesia por isoflurano.

Título do projeto	Via de sinalização IL-7/IL-7R em condições fisiológicas e malignas		
Duração do projeto	5 anos		
Palavras-chave (máx. 5)	Leucemia linfoblástica aguda de células-T, IL7, Receptor da IL7		
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º) ¹	Investigação fundamental	Sim	
	Investigação translacional ou aplicada	Sim	

	Uso regulamentar e produção de rotina		Não
	Protecção 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 Objectivos do Projeto (ex., incógnitas científicas ou necessidades científicas/clínicas a serem abordadas, etc)	<p>A leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) é uma neoplasia hematológica agressiva. Apesar dos avanços no tratamento de LLA-T, os efeitos secundários associados às terapias existentes, assim como o prognóstico dos doentes que recaem, são ainda extremamente preocupantes. Por estes motivos, é urgente desenvolver novas estratégias terapêuticas, em particular estratégias mais específicas, com menor toxicidade e mais eficazes. Sabe-se que a sinalização via IL-7/IL-7R contribui para a patogénese da LLA-T. Estudos realizados no nosso laboratório identificaram a ocorrência de mutações no receptor da IL7 em aproximadamente 10% dos doentes com LLA-T. Estas mutações levam à activação constitutiva desta via que, por sua vez, induz a transformação maligna das células. Neste projecto, propomos dissecar o papel da sinalização IL-7/IL-7R em condições fisiológicas e neoplásicas. Para tal estabelecemos os seguintes objectivos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Caracterizar o impacto da sinalização aberrante mediada pelo receptor da IL-7 no desenvolvimento de células T e em leucemia. 2) Identificar e validar novos alvos e estratégias terapêuticas para a inibição da sinalização mediada pelo IL-7R em LLA-T. 		
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>A leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) é uma neoplasia hematológica agressiva. Apesar dos avanços no tratamento de LLA-T, os efeitos secundários associados às terapias existentes, assim como o prognóstico dos doentes que recaem, são ainda extremamente</p>		

	<p>preocupantes. Por estes motivos, é urgente desenvolver novas estratégias terapêuticas, em particular estratégias mais específicas, com menor toxicidade e mais eficazes. Os objectivos estabelecidos neste projecto vão permitir uma compreensão mais detalhada dos mecanismos envolvidos na patogénese desta agressiva neoplasia hematológica. Em particular, o conhecimento gerado neste projeto terá um elevadíssimo potencial na identificação de novas e eficazes estratégias terapêuticas com vista à inibição da sinalização mediada pelo receptor da IL-7 em LLA-T. Dado o proeminente papel da sinalização IL7 noutras neoplasias, os resultados obtidos neste projecto serão igualmente relevantes para outros tipos de cancro e doenças imunes.</p>
<p>Que espécies e números aproximados de animais serão utilizados?</p>	<p>animais</p> <p>Estimamos a utilização de 3500 ratinhos e 5000 peixe-zebra durante os 5 anos do projecto. As estirpes a serem utilizadas são as seguintes: NOD-Scid – 100/ano NOD-scid gamma – 50/ano Lck-Cre – 30/ano huCD2-cre – 30/ano CD4-cre – 30/ano Cre-ER^T -30/ano Hoxa9 transgênicos - 30/ano Rosa26 WT IL-7R Knock-in – 100/ano Rosa26 mutant IL-7R Knock-in – 100/ano Endogenous promoter mutant IL-7R Knock-in – 100/ano C57BL/6 – 100/ano Peixe-zebra (<i>Danio rerio</i>) – 1000/ano</p>
<p>No contexto do que se propõe fazer 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>Na sequência da criação de modelos sistémicos ou subcutâneos de leucemia poderá verificar-se algum desconforto por parte dos animais, embora estes sejam monitorizados e seja oferecida analgesia e/ou aplicados limites críticos. Por outro lado, a criação de linhas geneticamente alteradas envolverá implantação cirúrgica de embriões. O grau de severidade esperado é moderado. No final do projeto, os animais serão eutanasiados.</p>
<p>Aplicação dos 3Rs</p>	
<p>1.Replacement (Substituição) Refira a razão porque precisa usar animais e por que não pode usar alternativas não-animais</p>	<p>O nosso grupo tem uma vasta experiência na utilização de modelos <i>in vitro</i> para a avaliação de factores genéticos, moleculares e celulares na manutenção das células leucémicas. No entanto, estes modelos não permitem a avaliação directa da contribuição de diferentes factores (nomeadamente de factores resultantes</p>

	<p>do microambiente) na indução da transformação oncogénica e na progressão da doença, assim como do benefício terapêutico de agentes farmacológicos. Tal só pode ser plenamente caracterizado através da utilização de estudos <i>in vivo</i>, que são essenciais para ter uma profunda compreensão da biologia da leucemia e para investigar o potencial clínico de novas estratégias terapêuticas.</p>
<p>2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais</p>	<p>As experiências a realizar foram cuidadosamente planeadas de modo a assegurar que o número mínimo de animais a utilizar será suficiente para gerar dados estatisticamente significativos. Com base na nossa experiência, para que os resultados obtidos sejam reprodutíveis com um nível de significância estatística de 95% de confiança, devemos utilizar grupos de 5-10 animais. Com base neste número e nas experiências a realizar estimamos a utilização de 3500 ratinhos e 5000 peixe-zebra para a realização deste projecto.</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>Para atingirmos os objectivos estabelecidos neste projecto vamos usar um modelo de LLA-T humana através da xenotransplantação de células de LLA-T em ratinhos imunocomprometidos. Este modelo permite-nos testar o impacto do tratamento farmacológico na progressão da doença num contexto experimental representativo de células humanas. No entanto, e apesar de este modelo ter a vantagem de permitir a rápida evolução da doença, tem o problema de não permitir a avaliação do sistema imune durante o desenvolvimento da doença. Assim sendo vamos também utilizar ratinhos Knock-in que nos vão permitir explorar o impacto da sinalização mediada pelo receptor da IL-7 a um nível mais fisiológico.</p> <p>Por fim, vamos ainda utilizar o peixe-zebra para testar a função oncogénica do mutante do IL-7R e para estabelecer um modelo de leucemia induzida pelo mutante do IL-7R. Este modelo animal permite a visualização directa das células leucémicas o que faz deste um modelo único para investigar o desenvolvimento tumoral e para o rastreio de drogas. Por outro lado, por serem considerados inferiores ao murganho na escala de consciência, a utilização de peixes zebra constitui em si um refinamento. Os ratinhos são mantidos em condições livres de patógenos específicos, em que a</p>

	possibilidade de infecção é mínima. Para melhorar o bem-estar animal, além das condições de alojamento em condições de barreira (Specific Pathogen Free, SPF) adequadas à espécie, são utilizadas estratégias de enriquecimento ambiental.
--	--

Título do projeto	Determinantes de microRNA do balanço entre células T efectoras e reguladoras in vivo		
Duração do projeto	5 anos		
Palavras-chave (máx. 5)			
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º)	Investigação fundamental	Sim	
	Investigação translacional ou aplicada		Não
	Uso regulamentar e produção de rotina		Não
	Protecção 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		Não
Descreva os Objetivos do Projeto (ex., incógnitas científicas ou necessidades científicas/clínicas a serem abordadas, etc)	<p>A resposta imune a antigénios envolve uma componente inflamatória que depende de várias subpopulações de leucócitos. Entre estes, o equilíbrio entre as subpopulações de células T efectoras (Teff) e as reguladoras (Treg), determina o resultado da resposta inflamatória. Este quadro está bem ilustrado pelos fenótipos clínicos humanos ou os modelos murinos deficientes em subpopulações específicas de células Teff e Treg. Em geral as respostas Teff pró-inflamatórias são essenciais para a imunidade à infecção (e cancro), mas também têm um potencial notável para causar doenças inflamatórias crónicas e auto-imunes. Em contraste, as células Treg estão capacitadas com funções anti-inflamatórias potentes, que inibem as células Teff e promovem a tolerância entre a imunidade própria e os agentes</p>		

	<p>externos. Isto é altamente benéfico para prevenir a auto-imunidade, mas poderá ser fortemente prejudicial em contextos de infecção e cancro. Este fenómeno complexo justifica a elevada atenção que as células Teff e Treg atraem ao longo das últimas duas décadas.</p> <p>Este estudo tem como objectivo determinar o papel de uma classe importante de reguladores pós-transcricionais microRNAs (miRNAs), no desenvolvimento das subpopulações Teff e Treg em condições fisiológicas. O objectivo principal será perceber se os miRNAs são determinantes no equilíbrio entre as populações Teff e Treg <i>in vivo</i>. Serão seleccionadas subpopulações de células T relevantes de várias estirpes e em várias condições patofisiológicas, nomeadamente em modelos de infecção e auto-imunidade.</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>Dada a importância fisiológica das subpopulações das células T deste estudo, esperamos que o conhecimento produzido tenha um grande valor translacional para o desenvolvimento de novas abordagens clínicas contra as infecções, cancro e autoimunidade.</p>
<p>Que espécies animais e números aproximados de animais serão utilizados?</p>	<p>4500 murganhos O número final de animais a serem usados nos procedimentos experimentais, dependerão dos resultados obtidos, uma vez que estes também determinarão as estirpes a serem usadas no futuro do projecto.</p>
<p>No contexto do que se propõe fazer 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>Os animais serão infectados com apenas um dos agentes mencionados e serão sacrificados antes que a doença se comece a manifestar e desta forma antes dos animais apresentarem sinais de desconforto.</p>
<p>Aplicação dos 3Rs</p>	
<p>1.Replacement (Substituição) Refira a razão por que precisa usar animais e por que não pode usar alternativas não-animais</p>	<p>O uso de animais é a única forma fisiológica de poder estudar o desenvolvimento tumoral e as interações subjacentes com o sistema imunitário e perceber de que forma o sistema imune é manipulado e desta forma poder controlá-lo. Não é possível recriar este modelo sem um sistema <i>in vivo</i>.</p>
<p>2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais</p>	<p>O número mínimo de animais a usar por condição são 5. Os cálculos foram obtidos com ensaio estatístico baseado em estudos preliminares. As experiências são planeadas de forma a obter</p>

	o maior número de respostas (analisamos bastantes órgãos de cada animal), o que evita ter de fazer mais experiências, minimizando o impacto no número de animais.
<p>3. Refinement (Refinamento)</p> <p>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>Todos os estudos prévios que fundamentam este projecto foram executados em murganhos. Para que possa haver comparação e reprodutibilidade entre os vários estudos, será necessário usar a mesma espécie animal. Procedimentos que envolvam mais do que uma injeção, será dada anestesia. Sempre que se perceber que existe algum sinal de desconforto serão aplicados os humane endpoints indicados em cada procedimento. Os Humane endpoints são acções para evitar ou limitar o desconforto, dor ou sofrimento de um animal. Dependendo dos procedimentos, e a título de exemplo, poderá ser dada, anestesia, analgésico ou numa situação limite, sacrificar o animal.</p>

Título do projeto	Actividade terapêutica de novas moléculas anticancerígenas em formulações lipossomais em modelo xenográfico tumoral		
Duração do projeto	12 meses		
Palavras-chave (máx. 5)	Lipossomas, xenográfico, anticancerígenos		
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º)	Investigação fundamental		Não
	Investigação translacional ou aplicada	Sim	
	Uso regulamentar e produção de rotina		Não
	Protecção 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		Não
Descreva os Objetivos do Projeto (ex., incógnitas científicas ou necessidades científicas/clínicas a serem abordadas, etc)	O projeto "Actividade terapêutica de novas moléculas anticancerígenas em formulações lipossomais em modelo xenográfico tumoral" visa o desenvolvimento de formulações de		

	lipossomas para entrega de fármacos.
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 projecto)?	A realização de experimentação animal no âmbito do projecto “Actividade terapêutica de novas moléculas anticancerígenas em formulações lipossomais em modelo xenográfico tumoral” será crucial para a descoberta de novos tratamentos anti-tumorais, para o desenvolvimento de novos vectores que potenciem tratamentos mais seguros e eficazes
Que espécies animais e números aproximados de animais serão utilizados?	Serão utilizados 60 Balb.Scid machos.
No contexto do que se propõe fazer 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 projecto?	A indução do tumor xenográfico requer a imobilização do animal e conseqüentemente será necessária a utilização de anestesia, de modo a garantir a eficácia da indução - severidade é reduzida. A administração das substâncias a testar será realizada duas vezes, sendo esperada uma diminuição do volume tumoral em animais tratados com fármaco alvo - severidade é reduzida. No final do projeto os animais serão sacrificados e após eutanásia serão removidos tecidos/órgãos para análise por ICP e histologia.
Aplicação dos 3Rs	
1.Replacement (Substituição) Refira a razão por que precisa usar animais e por que não pode usar alternativas não-animais	Existem vários métodos alternativos ao uso de animais, sendo os mais comuns os sistemas biológicos <i>in vitro</i> (cultura de células) que permitem de algum modo extrapolar sobre os possíveis efeitos e mecanismos de atuação de um fármaco num organismo, de um modo não invasivo. No entanto, os processos biológicos ao nível tumoral consistem em muito mais que a soma das partes individuais (não basta crescer linhas celulares em cultura para poder tirar conclusões sobre a interação entre ambas <i>in vivo</i>). Sabe-se que um fármaco pode ser processado em vários locais de um organismo e conseqüentemente, é necessário estudar o seu efeito a nível superior. As alternativas supra citadas foram já desenvolvidas e resultados <i>in vitro</i> comprovam a diminuição significativa da toxicidade da nanoformulação em células saudáveis.
2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais	Os animais indicados serão divididos pelos grupos experimentais escolhidos, tendo sido minimizada a utilização de animais ao menor número possível, de modo a obter a informação necessária a poder, usando métodos estatísticos, inferir a partir de uma pequena

	amostra.
<p>3. Refinement (Refinamento)</p> <p>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>A espécie escolhida, Balb.Scid, carece de timo, sendo por conseguinte, imunodeficiente. Animais com imunodeficiência combinada (SCID) não têm imunidade adaptativa, como consequência da falta de células T e B maduras. São frequentemente utilizados como ferramenta de pesquisa biomédica como modelo de translação. As suas características imunológicas permitem criar xenógrafos, facultando a utilização dos animais para testes de toxicidade, nos quais o tecido alvo é o implantado.</p>

Título do projeto	Novas estratégias terapêuticas para o tratamento de doenças neurológicas		
Duração do projeto	1 ano		
Palavras-chave (máx. 5)	Esclerose múltipla, Síndrome de Rett, Adenosina		
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º)	Investigação fundamental	Sim	
	Investigação translacional ou aplicada		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)	Investigar o potencial efeito da administração do agonista do receptor A2A da adenosina na esclerose múltipla e no síndrome de Rett. Avaliar-se-á a potencialidade deste fármaco na recuperação motora e cognitiva dos animais.		
Quais são os potenciais benefícios que possam derivar deste projecto (como poderia a ciência avançar ou os seres humanos ou outros animais poderiam beneficiar com o projeto)?	Testar numa fase pré-clínica fármacos com a potencialidade de recuperar de danos induzidos pela esclerose múltipla e pelo síndrome de Rett.		
Que espécies animais e números aproximados de animais serão	A) Male Sprague dawley rats : 165 (pups= 60; adult=105)		

utilizados?	B) Mus Musculus /B6.129P2(C)-Mecp2tm1.1Bird/J + B6.129P2(C): 40
No contexto do que se propõe fazer 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?	O stress estará apenas associado à colocação de bombas osmóticas que será feita sob anestesia com analgesia pós-operatória, mas os ratos irão recuperar totalmente. Sentirão apenas um desconforto, mas não antecipamos que os ratos tenham dor, nem que haja complicações no controlo motor e na alimentação. O Método de eutanásia será por perfusão intracardíaca sob anestesia profunda.
Aplicação dos 3Rs	
1.Replacement (Substituição) Refira a razão por que precisa usar animais e por que não pode usar alternativas não-animais	As acções sobre comportamento motor requerem testes em animais vivos.
2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais	Vão ser usados apenas 5 animais pro grupo.
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.	Decidimos usar como modelo animal, ratos Sprague-dawley devido ao elevado grau de conhecimento disponível sobre o uso desta estirpe em modelos experimentais de neuroinflamação. Disponibilidade de animais knockout do gene Mecp2 que são o modelo melhor caracterizado da doença que pretendemos estudar, síndrome de Rett. Importa também salientar que os animais irão ser submetidos à icv sob anestesia e serão também monitorizados diariamente, com especial atenção no período pós operatório (depois da injeção icv), onde irão receber a devida analgesia. Qualquer sinal de desconforto, que não seja expectável, será tido em linha de conta e o animal será imediatamente eutanaziado através de uma dose letal de anestesia ou por narcose via CO2. Note-se que os animais irão estar alojados em condições que garantem o seu bem-estar e saúde e terão acesso a enriquecimento ambiental (material de ninho e bloco de madeira para roer).

Título do projeto	Resposta perimplantar à colocação de pilares protéticos com diferentes materiais em implantes endósseos - ensaio animal em modelo ovelha		
Duração do projeto	6 Meses		
Palavras-chave (máx. 5)	Implantes Dentários, Perda Óssea Marginal, Inflamação, citocinas.		
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º)	Investigação fundamental		Não
	Investigação translacional ou aplicada	Sim	
	Uso regulamentar e produção de rotina		Não
	Proteção do ambiente natural no interesse da saúde ou do bem-estar do homem ou dos animais	Sim	
	Investigação destinada à conservação das espécies;	Sim	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		Não
Descreva os Objetivos do Projeto (ex., incógnitas científicas ou necessidades científicas/clínicas a serem abordadas, etc)	Qual o melhor material - (óxido de zirconia (Zr), titânio puro grau IV (Ti), ou polimetacrilato processado em cad-cam (PMC) para preservar osso marginal e estabilidade de tecidos moles durante a fase de osteointegração, em pacientes que necessitem de implantes endósseos ?		
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)?	Proteger a decisão clínica e do paciente na hora de escolher o melhor material de reabilitação na colocação de implantes dentários.		
Que espécies animais e números aproximados de animais serão utilizados?	Espécie Ovina - 6 Ovelhas		
No contexto do que se propõe fazer 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?	Os procedimentos susceptíveis de provocar dor (severidade moderada) serão executados sob anestesia geral e analgesia durante um período pós-operatório de 5 dias. Não são esperadas alterações ou limitações no comportamento alimentar ou de mobilidade dos animais. No final do projecto, os animais serão eutanasiados recorrendo a uma anestesia geral com “overdose” anestésica, para recolha das peças para avaliação		

	histológica
Aplicação dos 3Rs	
<p>1.Replacement (Substituição) Refira a razão por que precisa usar animais e por que não pode usar alternativas não-animais</p>	<p>A indústria move-se no intuito de conseguir uma explicação para o facto de não ser possível manter o osso ao redor dos implantes dentários. A ciência da implantologia dentária tem-se movido no sentido de a explicação ser microbiológica mas tem falhado ao demonstrar causa-efeito, ou seja mesmo sem bactérias os implantes continuam a perder osso ao seu redor.</p> <p>Recentes estudos apontam para a reacção auto imune/inflamação como possível causa deste fenómeno. Nunca foi demonstrada esta causa-efeito, pelo que a investigação será importante para a população humana que recorre a implantes dentários, se provarmos que as ligas de que são feitas hoje os implantes dentários são as responsáveis por esta perda. Precisamos cruzar os dados da investigação bioquímica com a perda óssea clínica, sendo para isso necessário uma avaliação histológica, que não pode ser executada em humanos por motivos éticos.</p>
<p>2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais</p>	<p>O número de animais utilizados (6) foi considerado o mínimo permitindo obter resultados significativos utilizando métodos estatísticos de significância conforme descrito no ponto 6.</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>Foi escolhida a espécie ovina pelas seguintes razões:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Animais com peso corporal e dimensão óssea mais aproximadas às da espécie humana: - Composição e capacidade de remodelação óssea moderadamente similares às da espécie humana: - Facilidade de maneo e disponibilidade. <p>Durante a duração do projecto, os animais serão mantidos nas instalações a que estão habituados e com o mesmo sistema de maneo.</p>