

Órgão Responsável pelo Bem-Estar dos Animais | ORBEA

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC)

Partilha de informação relativa à investigação envolvendo animais

(no âmbito do Acordo de Transparência sobre a Investigação Animal em Portugal)

1. INVESTIGADOR RESPONSÁVEL:

Nome Completo:	Maria Teresa de Teixeira Cruz Rosete
Função/Cargo:	Professora Auxiliar
Instituição de origem:	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
E-mail:	trosete@ff.uc.pt

2. DETALHES DO PROJETO:

Título:	Alergénios cutâneos: moléculas com uma aplicação terapêutica improvável para a doença de Alzheimer
Data de início:	01 de abril de 2021
Data de término:	28 de fevereiro de 2026
Principais objetivos:	<p>Pretendemos avaliar um conjunto de 20 alergénios em relação:</p> <ol style="list-style-type: none">A capacidade de ativar a via de sinalização Nrf2-ARE em neurónios e células da microgliaA capacidade de atravessar a BHEA capacidade de ativar programas de neuroprotecção em modelos celulares da DAA capacidade de prevenir ou reverter a neurodegeneração em modelos animais de DA e determinar a sua farmacocinética e perfis toxicológicos em órgãos relevantes em animais similares aos portadores da DA. <p>Finalmente, para o alergénio da pele mais promissor e tendo em consideração a sua respetiva via de administração, será planeado um estudo de pré-</p>

formulação e iniciados os assuntos regulamentares por trás do desenvolvimento do produto. Para atingir esse objetivo, especialistas em tecnologia farmacêutica irão projetar / avaliar a melhor formulação hipotética para fornecer o melhor alergénio da pele.

3. IMPACTO ESPERADO (OU JÁ ALCANÇADO):

Potenciais benefícios
para o homem (ou para outros seres) e/ou para a sociedade em geral:

Allergens4AD consiste numa prova de conceito que irá gerar informação inovadora sobre o valor terapêutico de alergénios cutâneos como potenciais novos fármacos para AD.

As patologias neurodegenerativas relacionadas com a idade, como a doença de Alzheimer (DA), estão a atingir proporções epidémicas, mas não são geridas com sucesso por tratamentos eficazes. Os únicos cinco medicamentos recomendados para a DA são completamente incapazes de evitar a progressão da doença, apesar de fornecer alívio sintomático importante. Por conseguinte, é inquestionável que a saúde e o bem-estar ao longo da vida dependem fortemente da prevenção, tratamento e gestão eficazes das doenças relacionadas com a idade, com especial destaque para a DA, a forma mais comum de demência na UE. Neste contexto, esta investigação poderá ter um enorme impacto clínico e social, bem como económico, justificando os procedimentos experimentais com os animais de laboratório propostos e necessários para a execução deste projeto.

4. APLICAÇÃO DO PRINCÍPIO DOS 3R'S:

Replacement (Substituição)

Refira a razão por que precisa utilizar animais e por que não pode usar alternativas não-animais:

Com o intuito de obter o máximo de informação possível sobre a farmacodinâmica destas novas substâncias farmacológicas e reduzir o número de animais, que serão utilizados apenas para a avaliação da eficácia terapêutica, segurança e farmacocinética, serão efetuados, numa primeira fase, estudos sem recurso a animais que avaliarão a capacidade de ativação da via de sinalização Nrf2-ARE em linhas celulares humanas de neurónios (SH-SY-5Y cells e the mutant APP-overexpressing NT2 cells) e microglia (C13NJ cell line), a capacidade de passagem através da barreira hematoencefálica em modelos celulares representativos da mesma (modelo celular da barreira hematoencefálica humana com recurso a uma linha celular de células endoteliais microvasculares cerebrais) e da capacidade de ativação de vias neuroprotetoras em modelos celulares de DA (SH-SY-5Y cells treated with A β e mutant APP-overexpressing NT2 cells). No entanto, de forma a estudar a prevenção ou reversão da progressão da neurodegeneração por parte dos alergénios selecionados, nomeadamente o impacto nos défices cognitivos e nas características neuropatológicas da DA, será necessário recorrer, por último, a um modelo animal da doença, nomeadamente os murganhos transgénicos que expressam os transgenes APP^{swe} e PSEN1^{dE9}. No sentido de reduzir o número de animais transgénicos e no sentido de determinar a dose e posologia a utilizar, os estudos farmacocinéticos descritos no presente projeto utilizarão animais não transgénicos com o mesmo background genético dos APP/PS1, mas sem a mutação genética. Tais estudos, efetuados em animais de laboratório, são uma peça fundamental no desenvolvimento pré-clínico de medicamentos e para a determinação da eficácia terapêutica de novas substâncias farmacológicas, podendo simultaneamente fornecer dados sobre a farmacocinética, nomeadamente sobre o intervalo de dose da administração de alergénios da pele aos animais tendo em conta a quantidade de

	alergénios alcançados no cérebro.
Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais:	Serão utilizados 216 murganhos. Este número foi calculado recorrendo a métodos estatísticas com recurso a ferramentas que permitiram aferir o número mínimo de animais alocado a cada grupo experimental. Todos os procedimentos serão realizados por investigadores experientes, sendo que toda a equipa se compromete a cumprir todas as regras de boas práticas laboratoriais de forma a evitar a repetição desnecessária de experiências, reduzindo assim o número.
Refinement (Refinamento) Explique por que razão o animal/modelo que escolheu é o mais adequado para este estudo e que medidas tomou	<p>Optou-se pela utilização da espécie murganho, uma vez que existem vários modelos animais, dentro desta espécie, que apresentam características similares às presentes nos doentes com a Doença de Alzheimer, nomeadamente formação de placas amilóides, neuroinflamação e défices cognitivos. Deste modo, a utilização da espécie murganho permite aferir a farmacodinamia e farmacocinética de potenciais fármacos para o tratamento da doença de Alzheimer. O grupo de investigadores apresenta uma vasta experiência com modelos animais e todos os procedimentos a efetuar.</p> <p>Será feita anestesia para administração do composto por via intranasal uma vez que se trata de uma administração única e para garantir a imobilização do animal e a administração de uma dose exata, evitando perdas durante a mesma e a deglutição para o trato gastrointestinal (fenómenos que frequentemente ocorrem aquando da administração i.n.). A administração da dose única por via oral será por gavagem para garantir mais uma vez a administração de uma dose exata e para a qual os animais serão previamente condicionados.</p>