RESUMO NÃO TÉCNICO DO PROJETO

País	PT	*	*Obrigatório.*
Língua	pt	*	*Obrigatório.*
Apresentação à UE	Sim [1]	*	*Obrigatório. Este campo não será publicado. Indicar se o projeto está ou não abrangido pela diretiva.*
Título do projeto		*	*Obrigatório. O comprimento máximo é de 500 carateres*
Código de identificação do RNT			*Código de identificação único do RNT atribuído pelo sistema central da Comissão Europeia. A preencher unicamente aquando da atualização dos RNT já armazenados no sistema da Comissão Europeia.*
Código de identificação nacional do RNT			*Este campo não será publicado. Código de identificação nacional do RNT. O comprimento máximo é de 500 carateres*
Duração do projeto	60 **(em meses)**	*	*Obrigatório. Duração do projeto expressa em meses. Deve ser um número inteiro entre 1 e 60.*
Palavras-chave		*	*Obrigatório. Introduzir pelo menos uma palavra-chave.*
Palavra-chave 1	Dor Crónica		*O comprimento máximo é de 50 carateres, incluindo espaços. Pode consistir em mais do que uma palavra.*
Palavra-chave 2	Analgésico		*O comprimento máximo é de 50 carateres, incluindo espaços. Pode consistir em mais do que uma palavra.*
Palavra-chave 3	Compostos marinhos		*O comprimento máximo é de 50 carateres, incluindo espaços. Pode consistir em mais do que uma palavra.*
Palavra-chave 4			*O comprimento máximo é de 50 carateres, incluindo espaços. Pode consistir em mais do que uma palavra.*
Palavra-chave 5			*O comprimento máximo é de 50 carateres, incluindo espaços. Pode consistir em mais do que uma palavra.*
Finalidade(s) do projeto		*	*Obrigatório. Preencher a folha «Finalidade do projeto». Selecionar pelo menos um fim.*

Objetivos e benefícios previstos do projeto

Objetivos do projeto *

- Estudar os canais de Potássio e Sódio envolvidos na Dor Crónica em culturas primárias de neurónios DRG e trigeminais a fim de averiguar de que forma estão alterados nos processos de dor, acrescentando deste modo conhecimento científico à patofisiologia da dor crónica;
- Verificar se compostos de extractos marinhos poderão modular a dor ao actuar nestes mesmos canais iónicos, podendo constituir, desta forma, uma nova classe de fármacos para a terapia da dor;
- Determinar a eficácia e toxicidade destas moléculas marinhas em culturas primárias de neurónios DRG e trigeminais e nos modelos animais previamente estabelecidos in vivo;
- Validar novos alvos terapêuticos (canais de Sódio, de Cálcio e de Potássio) para o tratamento da dor crónica.

Descrever os objetivos do projeto (por exemplo para responder a determinadas lacunas científicas ou necessidades científicas ou clínicas).

Obrigatório. O comprimento máximo é de 2 500 carateres

Benefícios potenciais deste projeto *

-Acrescentar conhecimento científico à patofisiologia da dor crónica; Validar novos alvos terapêuticos para o tratamento da dor crónica; Identificar potenciais novos fármacos para a dor crónica.

Quais os benefícios potenciais deste projeto? Explique de que forma o projeto pode contribuir para o avanço da ciência ou, em última análise, beneficiar os seres humanos, os animais ou o ambiente. Se aplicável, estabelecer uma distinção entre os benefícios a curto prazo (enquanto durar o projeto) e os benefícios a longo prazo (após a conclusão do projeto).

Obrigatório. O comprimento máximo é de 2 500 carateres

Danos previstos

Os animais serão normalmente utilizados em que procedimentos? *

Os animais serão utlizados para 7 modelos animais de dor crónica distintos: dois para o estudo da dor neuropática, em quatro componentes diferentes, designadamente 1) dor neuropática diabética com o modelo de diabetes induzido por STZ (estreptozotoicina) (procedimento 1 na secção 5.2); 2) dor neuropática induzida por quimioterapia (CIPN, do inglês Chemotherapy-induced peripheral neuropathy) (procedimento 4 na secção 5.2); 3) a lesão nervosa decorrente de trauma com o modelo CCI (do inglês Chronic constriction injury) (procedimento 3 na secção 5.2); e 4) a lesão nervosa decorrente de trauma orofacial com o modelo CCI-ION (procedimento 9 na secção 5.2); dois para o estudo da dor inflamatória, nomeadamente, 5) induzida por osteoartrite com CFA (do inglês Complete Freund's Adjuvant) (procedimento 2 na secção 5.2) e 6) inflamação perioral também com CFA (CFA-TG) (procedimento 8 na secção 5.2) e 7) Indução de dor visceral por inflamação no cólon induzido por administração oral de DSS (procedimento 10; secção 5.2). Os animais que desenvolverem dor crónica e os seus controlos naive serão injectados IV ou IP

Em que procedimentos serão os animais normalmente utilizados (por exemplo injeções ou procedimentos cirúrgicos)? Indicar o número e a duração desses procedimentos.

Obrigatório. O comprimento máximo é de 2 500 carateres

Impactes/efeitos adversos esperados nos animais *

Dor, mobilidade reduzida, e perda de peso. Estes deverão ter duração máxima de 4 semanas, tempo necessário para o estabelecimento de dor crónica e testes in vivo de potenciais analgésicos.

Quais os impactes/efeitos adversos esperados nos animais — por exemplo dor, perda de peso, inatividade/mobilidade reduzida, tensão, comportamento anormal — e duração desses efeitos?

Obrigatório. O comprimento máximo é de 2 500 carateres

Danos esperados *

Que espécies e número de animais se prevê utilizar? Quais são as categorias de severidade previstas e o número de animais em cada uma delas (por espécie)?

Obrigatório. Preencher a folha «Danos esperados». Preencher pelo menos uma linha.

Destino dos animais mantidos vivos

O que acontecerá aos animais mantidos vivos no final do procedimento?

Preencher a folha «Destino dos animais mantidos vivos», se aplicável.

Justificar o destino previsto dos animais após o procedimento *

Colheita de tecidos para análise bioquímica e electrofisiológica.

Justificar o destino previsto dos animais após o procedimento.

Obrigatório. O comprimento máximo é de 2 500 carateres

Aplicação do princípio dos três R

1. Substituição *

Existem poucas linhas celulares disponíveis derivadas deste tipo de neurónios (DRG) – as mais utilizadas até hoje são F-11 e ND7/23 (linhas celulares hibridoma de DRG de ratinho). Um estudo recente demonstrou que efectivamente estas linhas celulares não conseguiam mimetizar o que é encontrado in vivo/ex vivo no animal – um dos canais iónicos mais importantes expressos nos DRGs in vivo é o TRPV1 que não se encontra presente nestas células, tornando-as algo inviáveis para prosseguir com os objectivos do estudo da dor e da descobera de novos analgésicos. Recentemente surgiu outra derivada de neurónios DRG de rato, MED17.11, com resultados mais promissores, em que o canal TRPV1 já se encontra com expressão mantida, mas ainda assim não é possível estudar o que acontece em termos de processamento axonal; por isso neste projecto é objectivo o desenvolvimento de um modelo em câmaras microfluídicas-MFC in vitro mais integrador e que já mostrou resultados preliminares mais promissores.	*Indicar quais as alternativas disponíveis neste domínio sem recurso a animais e por que razão não podem ser utilizadas para os fins do projeto.*	*Obrigatório. O comprimento máximo é de 2 500 carateres*
2. Redução *		
Estamos a reduzir os animais a grupos de n=6, ao invés de n=9 (número dado estatisticamente para uma significância 0.1 e poder estatístico 0.90) para cada técnica experimental, assumindo uma distribuição normal, com técnicas de análise estatística melhorada e com base nos resultados que iremos ter nos primeiros estudos piloto. Mais ainda, algumas das experiências de proteómica (ex: isolamento da fracção de proteína totais em conjunto com proteínas membranares de diferentes amostras do mesmo animal) realizadas nos anos 1, 2 e 3 do projecto, terão amostras partilhadas para as diferentes técnicas, bem como algumas experiências de electrofisiologia (ex: voltage-clamp em neurónios isolados e current-clamp em nervos), sendo objectivo de utilizar estas amostras para validação do alvo terapêutico a nível molecular e farmacológico. Por último, as amostras colhidas serão utilizadas com uma colaboração interna (FCM e Sea4Us) e uma colaboração externa (SLS/UniNottingham).	*Explicar de que forma se determinou o número de animais para o projeto. Descrever as medidas tomadas para reduzir o número de animais a utilizar e os princípios empregues na conceção dos estudos. Descrever as práticas eventualmente seguidas ao longo do projeto para minimizar o número de animais utilizados, de forma compatível com os objetivos científicos. Essas práticas podem incluir, por exemplo, estudos-piloto, modelização informática, partilha de tecidos e reutilização.*	*Obrigatório. O comprimento máximo é de 2 500 carateres*
3. Refinamento *		
As gaiolas serão devidamente enriquecidas a nível ambiental, com túneis e cama de papel. Os animais serão agrupados em 2 por gaiola, de forma a manterem a sua sociabilidade. Todas as técnicas que envolvam um procedimento cirúrgico ou injecção dolorosa, serão acompanhada de anestesia adequada. A cirurgia será acompanhada por uma cirurgiã experiente em cirurgia animal. Os animais estarão em recobro cerca de 6h após o procedimento, com cama aquecida, comida húmida para potenciar a sua recuperação, analgesia (buprenorfina SC (0,05-0,1mg/kg, 12h/12h, subcutânea) e antibiótico Amoxicilina (Clamoxyl®) 150 mg/Kg. Aos animais CFA, será realizada massagem no joelho após a injecção intra-articular para redução de tensão e edema posterior. Relativamente aos animais com diabetes-induzida por STZ, como o objectivo é o desenvolvimento de neuropatia diabética, podemos tratar a diabetes, fazendo a implantação de uma bomba de insulina subcutânea, por forma a reduzir a sede e a frequência urinária	*Dar exemplos das medidas específicas (por exemplo intensificação do acompanhamento, cuidados pós-operatórios, gestão da dor, treino dos animais) a adotar, em relação aos procedimentos, a fim de minimizar os custos (danos) para o bem-estar dos animais. Descrever os mecanismos existentes para incorporar novas técnicas de refinamento durante a vigência do projeto.*	*Obrigatório. O comprimento máximo é de 2 500 carateres*
Explicar a escolha das espécies e as fases de desenvolvimento correspondentes *		
Vamos utilizar ratos Wistar por ser a espécie mais estudada na literatura referente às patologias que iremos estudar neste projecto.		*Obrigatório. O comprimento máximo é de 2 500 carateres*
Projeto selecionado para avaliação retrospetiva	*Aplicável aos Estados-Membros em que estas informações constituem obrigação legal.*	*A preencher pela autoridade competente.*

Projeto selecionado para AR?	Não [0]		* *Obrigatório.*
Prazo para AR			
Justificação da necessidade de avaliação retrospetiva			
	Compreende procedimentos «severos»		
	Utiliza primatas não humanos		
	Outro motivo		
Explicação do «outro motivo» para a avaliação retrospetiva			

Campos adicionais			*Um campo pode ou não ser aplicável dependendo das regras nacionais.*
Campo nacional 1			*Este campo não será publicado. O comprimento máximo é de 2 500 carateres*
Campo nacional 2			*Este campo não será publicado. O comprimento máximo é de 2 500 carateres*
Campo nacional 3			*Este campo não será publicado. O comprimento máximo é de 2 500 carateres*
Campo nacional 4			*Este campo não será publicado. O comprimento máximo é de 2 500 carateres*
Campo nacional 5			*Este campo não será publicado. O comprimento máximo é de 2 500 carateres*
Data de início do projeto			*Este campo não será publicado. O formato é dd-mm-aaaa ou dd/mm/aaaa, consoante as definições do sistema (por exemplo, 27-05-2022 ou 27/05/2022)*
Data de conclusão do projeto			*Este campo não será publicado. O formato é dd-mm-aaaa ou dd/mm/aaaa, consoante as definições do sistema (por exemplo, 27-05-2022 ou 27/05/2022)*
Data de aprovação do projeto			*Este campo não será publicado. A preencher pela autoridade competente. O formato é dd-mm-aaaa ou dd/mm/aaaa, consoante as definições do sistema (por exemplo, 27-05-2022 ou 27/05/2022)*
Código CID 1			*Este campo não será publicado. Código de Classificação Internacional de Doenças (CID). Código com até 4 carateres.*
Código CID 2			*Este campo não será publicado. Código de Classificação Internacional de Doenças (CID). Código com até 4 carateres.*
Código CID 3			*Este campo não será publicado. Código de Classificação Internacional de Doenças (CID). Código com até 4 carateres.*
Ligação para a versão anterior do RNT exterior ao sistema da Comissão Europeia			*A utilizar no período de transição em que a versão anterior do RNT possa não existir no sistema da Comissão Europeia. O comprimento máximo é de 500 carateres*