

Código do Concurso | 02/SAICT/2017

Designação do projeto | LISBOA-01-0145-FEDER-032271 PROMISE .: Papel fisiológico de inativação seletiva de núcleos em células multinucleadas

Código do projeto | LISBOA-01-0145-FEDER-032271

Objectivo Principal | Reforçar a investigação, o desenvolvimento tecnológico e a inovação

Região de intervenção | Lisboa

Programas Integrados | IC&DT

Prioridade de Investimento | (PI 1.1). Reforço da infraestrutura de investigação e inovação (I&I)

Entidade beneficiária | Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes

Data de aprovação | 2018-05-03

Data de início | 01-08-2018

Data de conclusão | 31-07-2021

Custo total elegível | 239.227,91euros

Apoio financeiro Orçamento de Estado | 143.536,75 euros

Apoio financeiro FEDER | 95.691,16 euros

O cancro resulta de cumulativas alterações na sequência de DNA e pode ter origem em quase todos os tipos de células humanas (1). Notoriamente, alguns tipos celulares, como as células de músculo esquelético, desenvolvem cancro com uma baixa frequência (2). As células de músculo esquelético têm múltiplos núcleos funcionais, mas o seu número decresce em contexto de reduzido potencial de regenerativo e durante o declínio da massa muscular decorrente do envelhecimento (3). A perda de núcleos associada ao envelhecimento vem destacar a excepcional capacidade destas células de eliminar núcleos individuais. Aqui hipotetizamos que a exclusão de núcleos individuais é uma característica de células multinucleadas quando esse núcleo está comprometido. De acordo com a nossa visão, núcleos com lesões cumulativas no seu DNA ou com reativação da expressão de genes proliferativos de forma desregulada, são inativados e eliminados para impedir a transformação maligna dessas células. Para testar a nossa hipótese, iremos desvendar a resposta a lesões no DNA pelas células multinucleadas de músculo esquelético e a desregulação do ciclo celular, com foco nos mecanismos que sinalizam individualmente um núcleo para ser eliminado. Para alcançar os objetivos propostos, iremos combinar um modelo recente de diferenciação in-vitro de células de músculo esquelético com microscopia confocal de alta resolução de células vivas. Iremos induzir lesões no DNA em núcleos individuais com microirradiação UV e verificar as alterações na cromatina e em fatores celulares associados com a inativação nuclear. A expressão genética controlada em núcleos individuais com recurso à optogenética será utilizada para suprimir ou expressar ectopicamente genes que desregulam o ciclo celular. A microdissecação a laser numa célula e num núcleo individual seguida da análise da expressão de genes, irá identificar genes candidatos ativamente envolvidos no processo de inativação nuclear, o que iremos validar com recurso a um conjunto de imunofluorescências e de ensaios bioquímicos. O nosso objetivo a longo prazo é inovar estratégias de intervenção tendo como alvos fatores candidatos identificados neste projeto e observar a supressão tumoral em células cancerígenas de pacientes, explorando deste modo abordagens translacionais. A estrutura multidisciplinar de elevada qualidade em investigação básica, translacional e clínica no IMM providencia excelentes bases para o sucesso deste projeto. A invulgar natureza deste projeto promete real inovação na procura de novos alvos anticancerígenos