

Código do Concurso I 02/SAICT/2017

Designação do projeto | LISBOA-01-0145-FEDER-30438 - O papel determinante que lesões no DNA desempenham na transcrição e o seu impacto na diferenciação celular e em cancro

Código do projeto | LISBOA-01-0145-FEDER-030438

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

Região de intervenção | Lisboa

Programas Integrados I IC&DT

Prioridade de Investimento I (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 | 239.753,88 euros

Apoio financeiro Orçamento de Estado I 143.852,33 euros

Apoio financeiro FEDER I 95.901,55 euros

A visão clássica de que a regulação da transcrição assenta maioritariamente no processo de recrutamento da RNA Polimerase II (PolII) para o promotor do gene tem mudado à luz de estudos recentes que descrevem a pausa da PolII no promotor como um mecanismo regulatório prevalente. Concretamente, os promotores de genes dependentes de sinais ambientais ou evolutivos têm uma tendência particularmente elevada para apresentar pausas da PolII. Esta observação sugere que a saída do promotor é um evento limitante durante a transcrição. Contudo, os mecanismos que regulam a saída da PolII são pouco compreendidos. Curiosamente, estudos anteriores revelaram uma intrigante associação entre a regulação da ativação da transcrição e quebras da dupla cadeia de DNA (DSBs), as mais catastróficas lesões no DNA. Por exemplo, a atividade fisiológica cerebral causa DSBs que conduzem à ativação de vários genes em neurónios. Ainda assim, de que forma as DSBs promovem a expressão genética permanece uma questão premente que ainda não foi diretamente investigada. Neste projeto pretendemos clarificar os mecanismos moleculares que conduzem à ativação da transcrição mediada por DSBs. Neste projecto investigaremos este mecanismo e os principais eventos que conduzem à transcrição. Neste sentido, estabelecemos um plano de investigação multidisciplinar que utiliza novos modelos celulares, microscopia avançada e técnicas de biologia molecular que permitem identificar que fatores até agora desconhecidos operam ao nível de mecanismos regulatórios nunca antes estudados. Tendo em consideração o plano original aqui proposto e a contribuição altamente especializada e complementar dos membros da equipa de investigação e consultores científicos, este projeto tem potencial para revelar aspetos surpreendentes e nunca antes investigados associados aos mecanismos de regulação da expressão de genes. Um foco principal deste projeto é desvendar o papel da ativação da transcrição por DSBs em contextos fisiológicos importantes, tais como diferenciação celular e cancro. Pretendemos explorar novas abordagens para a concepção de estratégias anticancerígenas inovadoras através da identificação de interações sintéticas letais. Deste modo, poderemos cumprir o nosso objectivo a longo prazo de acelerar a translação das nossas descobertas para a prática clínica.