

## Ficha de Projeto



**Designação do projeto:** HEAD2TRUNK – Estudo da mudança de competência celular durante a transição cabeça-tronco

**Referência do projeto:** LISBOA-01-0145-FEDER-030254

**Código do projeto:** 02/SAICT/2017

**Objetivo principal:** OT 1 – Reforçar a investigação, o desenvolvimento tecnológico e a inovação

**Localização do projeto (NUTS II):** Lisboa (100%)

**Entidades Beneficiárias:** Fundação Calouste Gulbenkian - Instituto Gulbenkian de Ciência

**Data de aprovação:** 16-04-2018

**Data de início:** 01-07-2018

**Data de conclusão:** 30-09-2021

**Custo total elegível:** 239.911,26 EUR

**Apoio financeiro da União Europeia (FEEI):** 95.964,50 EUR

**Apoio financeiro publico nacional (orçamento de estado):** 143.946,76 EUR

### Descrição do projeto:

O corpo dos vertebrados é construído progressivamente da cabeça para a cauda pela adição sequencial de novo tecido no extremo posterior do embrião. Ainda que este processo seja contínuo, acontece em três etapas distintas durante as quais se constroem as estruturas da cabeça, do tronco e da cauda, cada uma controlada por diferentes redes genéticas. Este projeto centra-se na transição entre a cabeça e o tronco. Experiências genéticas identificaram genes essenciais para a formação do tronco. É de salientar que a maioria destes genes já se encontra expressa durante o desenvolvimento da cabeça, apesar de não estar ainda funcionalmente ativa. Isto indica que a transição cabeça-tronco implica mudanças profundas que tornam as células competentes para responder a reguladores aos quais não respondiam em etapas anteriores. Neste projeto queremos compreender os mecanismos que controlam esta alteração de competência. A nossa abordagem baseia-se em diferentes observações. Várias moléculas

com funções essenciais durante a formação do tronco, mas não da cabeça (ainda sendo expressos), são fatores de transcrição, o que indica que a mudança de competência pode resultar de modificações nos elementos regulados por esses fatores. Outra observação é relativa ao ácido retinóico (AR), sem o qual o embrião não consegue formar tronco. Ao contrário do que acontece com outros reguladores do tronco, o AR é necessário apenas durante a transição, sendo dispensável quando o tronco já está a ser formado. Isto indica que o AR pode ser uma chave na regulação da transição cabeça-tronco. Finalmente, resultados recentes sugerem que os mecanismos da cascata de sinalização de Wnt podem ser alterados durante a transição, especificamente na região dos progenitores, coincidente com a ativação da cascata dependente de Wnt3a. Com base nestes dados, vamos pesquisar zonas reguladoras no genoma cuja acessibilidade ou perfil funcional sejam alterados durante a transição, usando abordagens genómicas globais. Vamos também realizar estudos semelhantes em embriões mutantes *Raldh2* (que não produzem AR), de modo a identificar mudanças dependentes do AR. Destes estudos esperamos obter elementos que partilhem padrões específicos, entre os quais vamos selecionar candidatos para analisar o seu funcionamento, combinando abordagens moleculares e transgênicas em ratinho. Para além dos elementos regulatórios que venham a ser identificados nestas experiências, vamos também analisar o enhancer N1 do gene *Sox2*, que é essencial durante a transição cabeçatronco. Finalmente, vamos analisar de que modo as mudanças na cascata dos Wnt podem afetar o funcionamento do Wnt3a durante a transição, com especial foco no enhancer N1 e em *Axin2*, um componente da cascata Wnt. Esperamos que estes estudos não só clarifiquem os mecanismos de competência celular durante um processo específico do desenvolvimento, mas possam ter também relevância no estudo de outros processos fisiológicos e patológicos.



O prazo de execução de projeto HEAD2TRUNK foi prolongado até 30 de setembro de 2021.