

ACRÓNIMO DO PROJETO

EMBRYOFETALSIG

CÓDIGO DO PROJETO

EXPL/CVT-CVT/1173/2021

ENTIDADE FINANCIADORA

Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I. P.

ENTIDADES BENEFICIÁRIAS

Faculdade de Medicina Veterinária (FMV/ULisboa) – *Inst. Proponente*

ELEMENTOS NUCLEARES DA EQUIPA DE INVESTIGAÇÃO

Prof.^a Doutora Ana Catarina Belejo Mora Torres (PI)

Doutora Mariana Raposo Batista (Co-PI)

MAPA DE INVESTIMENTO ELEGÍVEL E APOIO OE

Proponente/ Participante(s)	NIF	Instituição	Regiões NUTS II	Orçamento elegível	Montante máx. financiamento	Taxa confinancia mento OE	OE
Proponente	502286326	Faculdade de Medicina Veterinária (FMV/ULisboa)	Lisboa	49.750,00€	49.750,00€	100%	49.750,00€
TOTAL				49.750,00€	49.750,00€	100%	49.750,00€

DATA DE APROVAÇÃO

15/10/2021

DATA DE INÍCIO

01/01/2022

DATA DE CONCLUSÃO

30/06/2023

OBJETIVOS, ATIVIDADES E RESULTADOS ESPERADOS/ATINGIDOS

Papel da sinalização Notch e Wnt durante o desenvolvimento pré-implantação no subsequente crescimento fetal

A regulação do crescimento embrionário em mamíferos é crucial para o desenvolvimento de um feto normal, com desenvolvimento proporcional. Falhas no crescimento intrauterino estão associadas a um aumento de risco de complicações no parto, bem como a maiores taxas de morbidade e mortalidade, tanto durante a gestação como após o nascimento. A regulação do crescimento embrionário e fetal pode ter origem no embrião e/ou na placenta. Disrupções em estádios precoces de desenvolvimento embrionário podem ter efeitos deletérios no desenvolvimento fetal subsequente, e estão cada vez mais associadas a doenças que ocorrem mesmo na idade adulta. A via Notch e a via Wnt são duas vias de sinalização celular evolutivamente conservadas com um papel crítico na regulação de diferentes tipos de decisão celular, sendo componentes chave no desenvolvimento embrionário e fetal. Nos últimos vinte anos, a nossa equipa desenvolveu um trabalho extenso na avaliação do papel da via Notch em áreas como o cancro ou a biologia reprodutiva. Recentemente, explorámos a interação das vias Notch e Wnt na regulação do desenvolvimento e aquisição de competência do blastocisto. A desregulação das populações celulares da trofoectoderme e do botão embrionário, durante o desenvolvimento pré-implantação, causadas pelo bloqueio da sinalização Notch e/ou Wnt, levou a efeitos prolongados, afetando tanto o peso dos fetos como da placenta numa fase tardia da gestação (dia 18). Na tarefa 1 desta proposta, propomos desvendar os mecanismos que levaram a este desenvolvimento alterado. Assim, iremos proceder à avaliação de placentas obtidas no estudo mencionado, originadas a partir de blastocistos tratados com um bloqueador das vias canónicas de Notch e/ou Wnt e posteriormente transferidos para recetoras, tanto em termos histológicos como de transcrição de genes relevantes na placentação. Esta abordagem poderá explicar os mecanismos pelos quais a desregulação da interação destas vias numa fase precoce de gestação pode gerar fenótipos diferentes numa fase tardia da gestação, o que poderá em última análise levar ao desenvolvimento de alvos terapêuticos na área da medicina reprodutiva, melhorando o desenvolvimento fetal e a sobrevivência neonatal. Na Tarefa 2, vamos avaliar o papel das vias Notch e Wnt numa situação de crescimento embrionário alterado, nomeadamente no crescimento compensatório observado em hemiembrões murinos e bovinos. É importante entender os mecanismos envolvidos no desenvolvimento e sobrevivência embrionária em hemiembrões bovinos, pois estes podem ter aplicações comerciais na indústria bovina quando usados para acelerar melhorias genéticas, através da técnica de separação de blastómeros em sistemas de produção de embriões in vitro aliados a seleção genómica pré-implantação. Por outro, a bisseção de embriões in vivo poderá ser uma forma eficiente de produzir um número superior de vitelos de elevado mérito. A nossa equipa avaliou previamente estratégias para aumentar o desenvolvimento e sobrevivência destes embriões. Agora, uma análise recente de transcriptómica mostrou que vários componentes das vias Notch e Wnt tinham padrões de transcrição alterados, quando comparados hemiembrões que originaram gestação e hemiembrões que sofreram mortalidade, sugerindo um papel destas vias na regulação do desenvolvimento destes embriões. Aqui, propomos avaliar os efeitos do bloqueio das vias Wnt e/ou Notch em hemiembrões cultivados in vitro durante 24h, em experiências sequenciais in vitro e in vivo, usando o modelo murino por limitações temporais e de orçamento. Os resultados esperados serão também completamente novos, e o modelo por nós desenhado deverá produzir informação pertinente para o desenvolvimento de melhorias economicamente relevantes na tecnologia de bisseção de embriões.