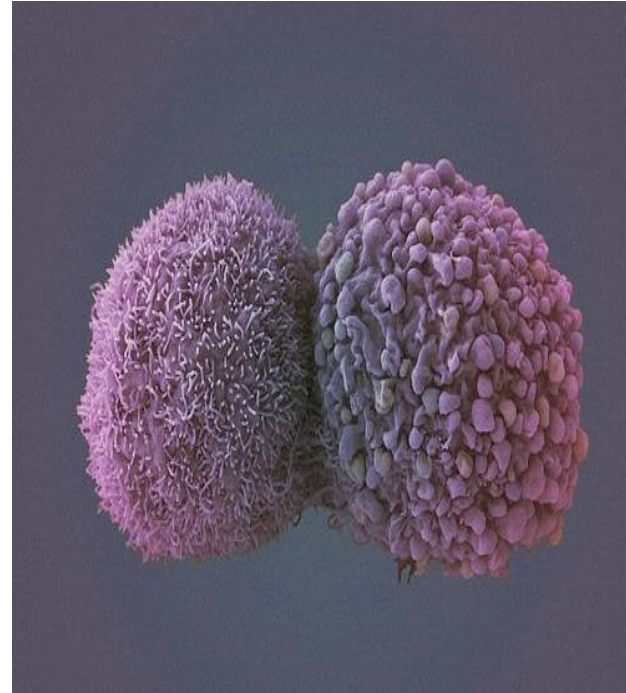
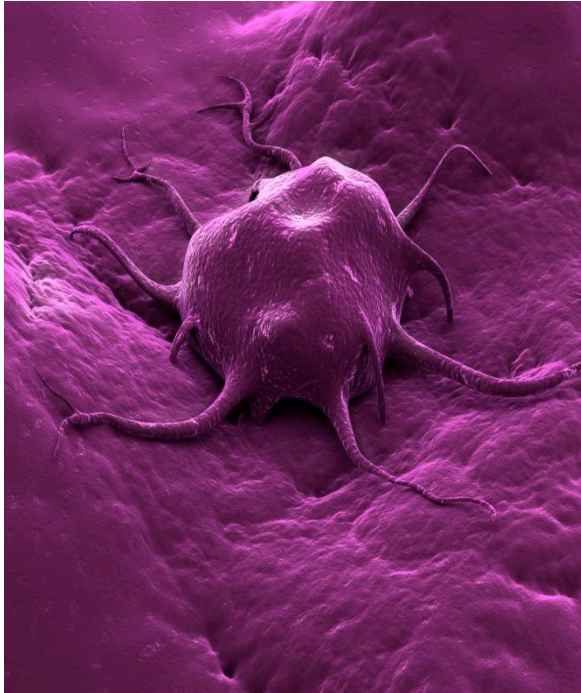
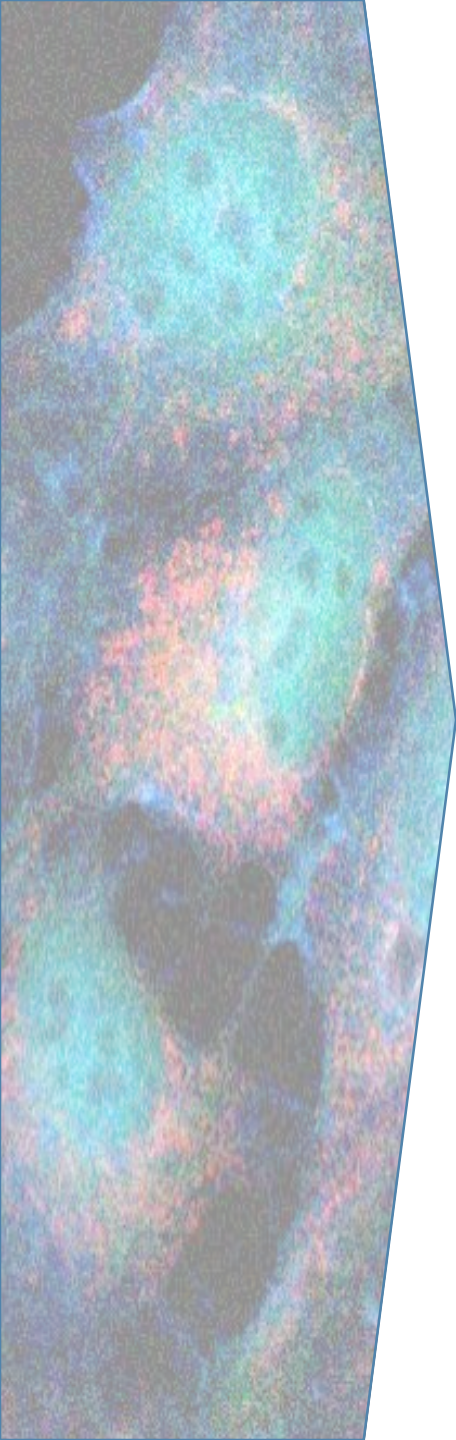




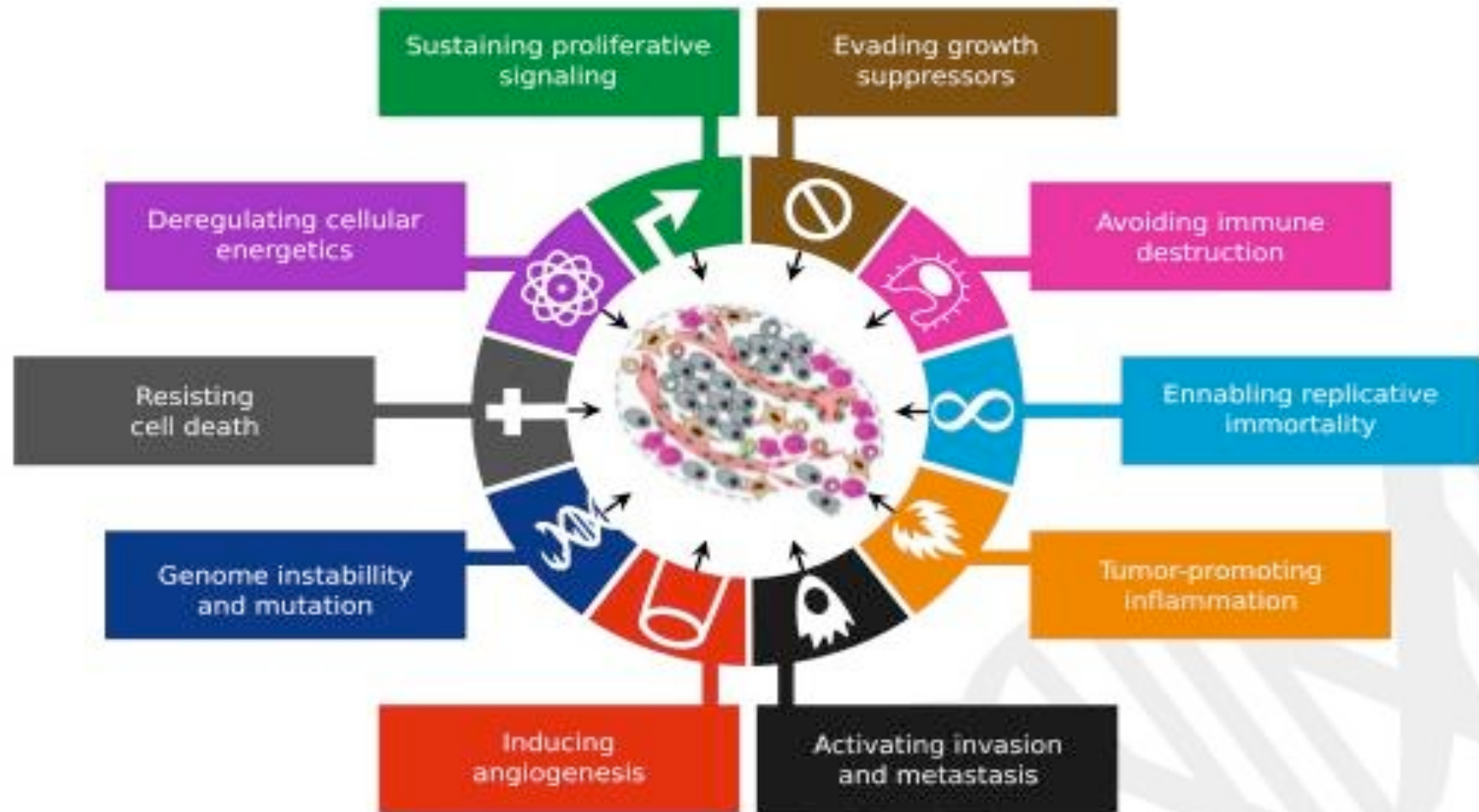
# Do embrião para o cancro





Quais são as principais características das células tumorais?

# As principais características do cancro



Hannahan et al., 2011

# As principais características do cancro

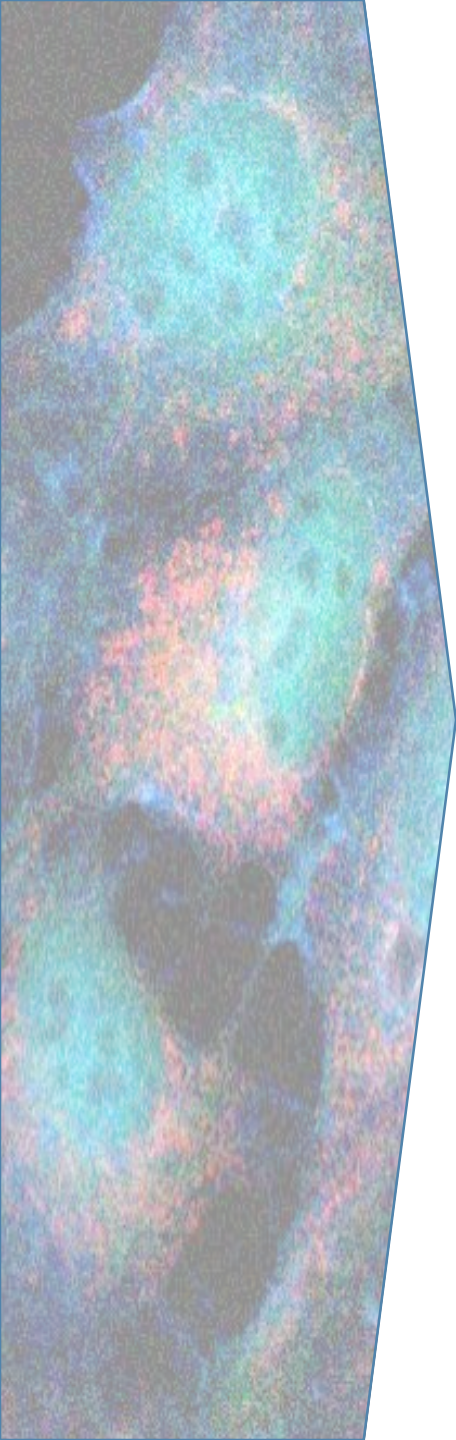
- Os tumores são originários de células normais;
- Todas as células têm um papel na manutenção e construção dos tecidos;
- No entanto, todas contêm o mesmo genoma → Potencial para qualquer função

A qualquer momento as células podem aceder à informação no seu genoma comprometendo a sua função:

- Mutações genéticas
- Alterações epigenéticas
- Microambiente inadequado

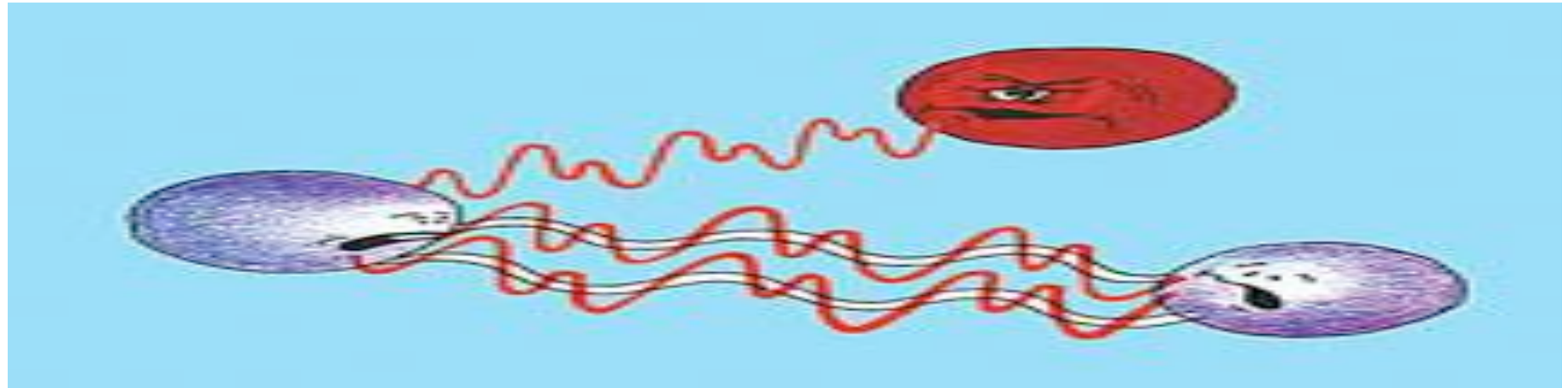


**Cancro**



# As principais características do cancro

- Alterações em vias de sinalização celular -> comunicação entre células inapropriada



- Transição epitelial-mesenquimal
- Alterações na diferenciação

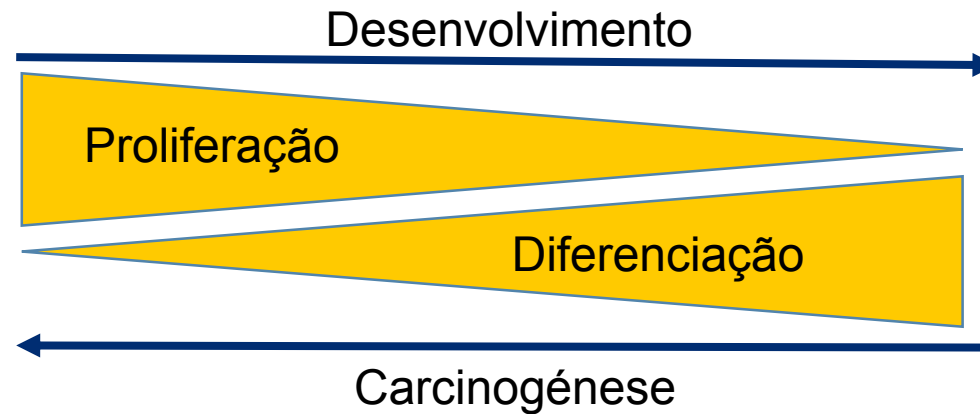
# Biologia do desenvolvimento



- Diferenciação;
- Morfogénese
- Crescimento
- Reprodução
- Regeneração
- Evolução
- Integração ambiental



# Biologia do desenvolvimento e Oncobiologia



**Cancro pode ser visto como um doença do desenvolvimento.**

Alterações em:

- Organização dos tecidos
  - Diferenciação
- Comunicação celular

# Biologia do desenvolvimento e o tempo

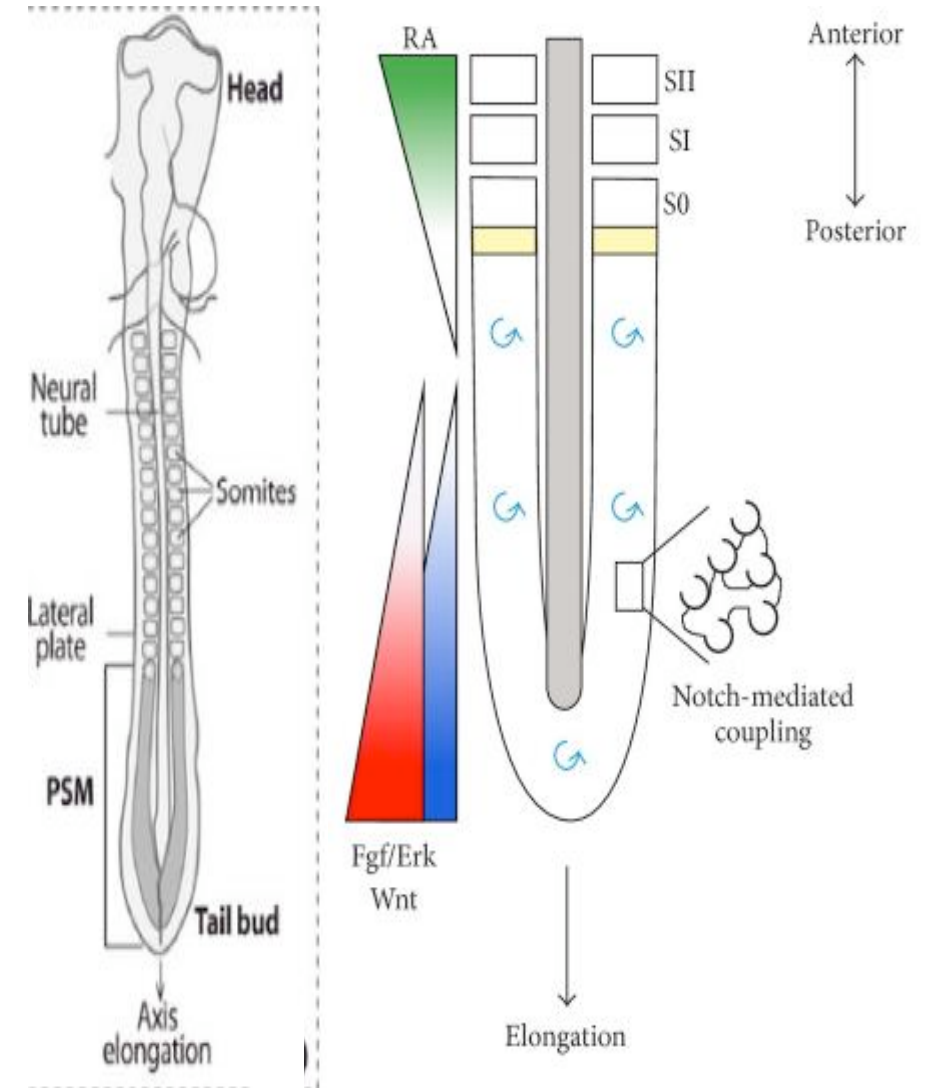
- O tempo é extremamente importante no desenvolvimento, envelhecimento e em doenças.



- **O desenvolvimento embrionário é um modelo muito utilizado para estudar os mecanismos moleculares de controlo temporal.**

# Somitogénesese

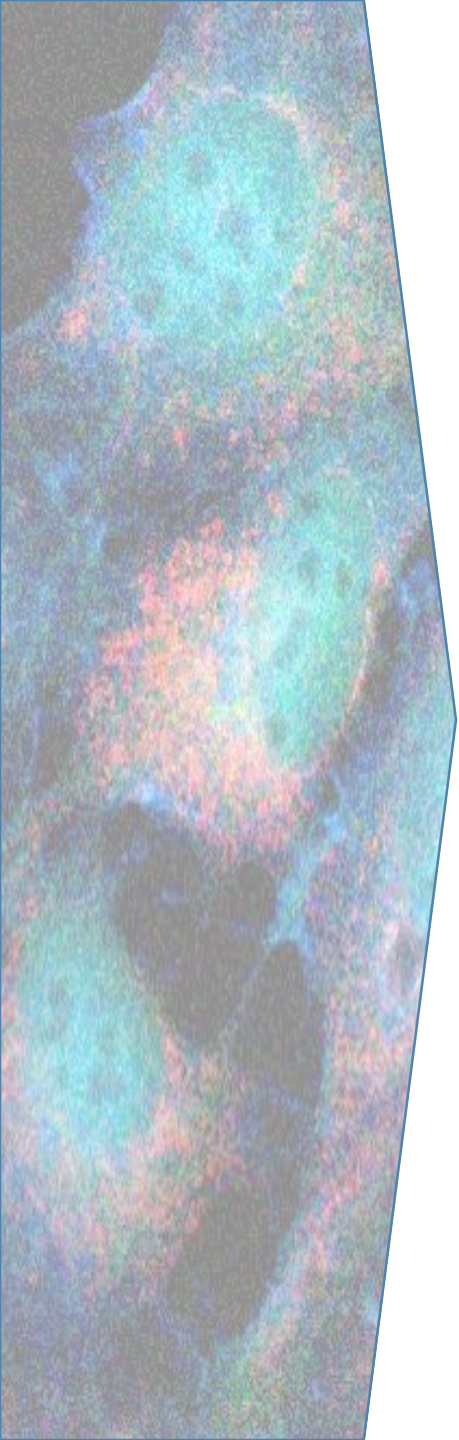
- Uma das primeiras manifestações de segmentação em vertebrados
- Numa sequência rostro-caudal
- Dá origem a estruturas denominadas por sómitos
- Este processo é altamente regulado no tempo e espaço.
- Modelo do relógio e frente de onda



Adaptado de Céline Gomez and Olivier Pourquié, 2009 e Tatiana P. Resende et al., 2014

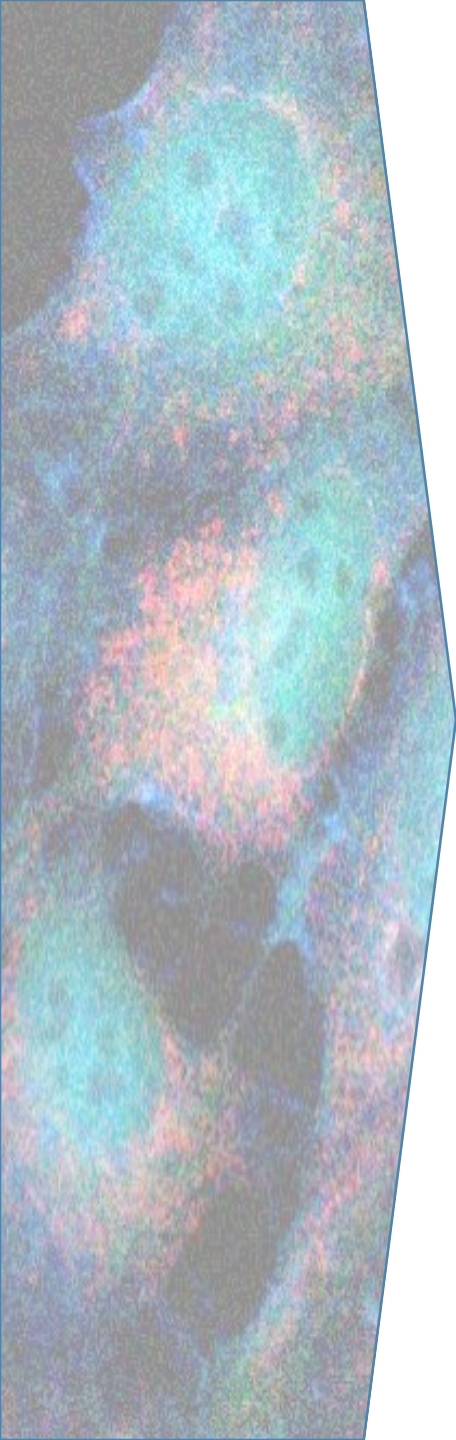
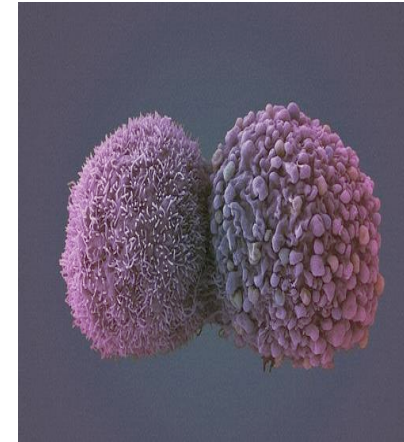
# Somitogénesese

- Dão origem a várias estruturas:
  - Cartilagem vertebral
  - Costelas
  - Todos os músculos esqueléticos do tronco
  - Derme

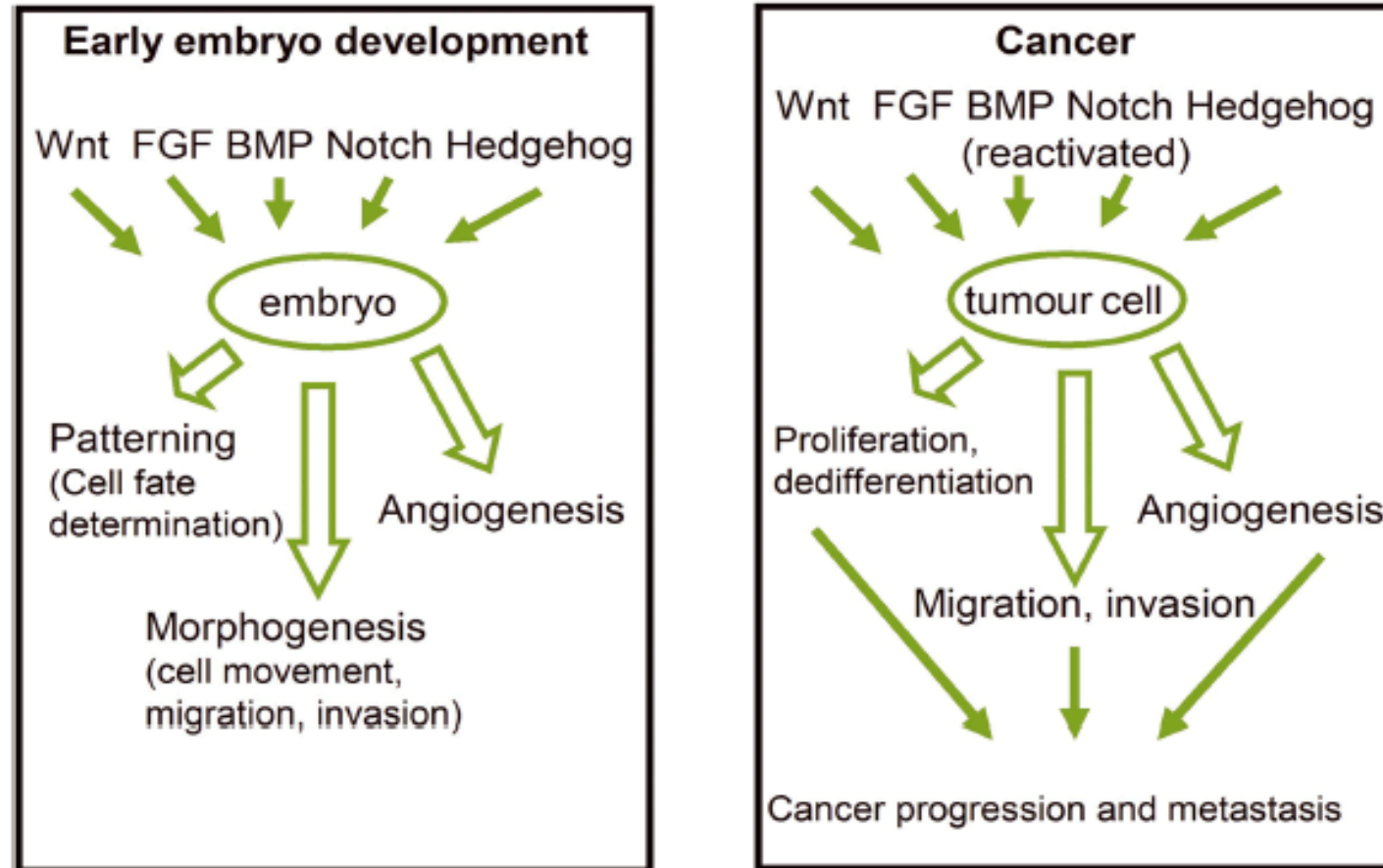


# Mas e a relação entre desenvolvimento embrionário e tumorigênese??

- Comportamentos invasivos semelhantes;
- Regulação epigenética semelhante;
- Semelhanças na expressão genética;
  - Metabolismo
  - Mecanismos de proliferação e diferenciação
    - Vias de transdução de sinal



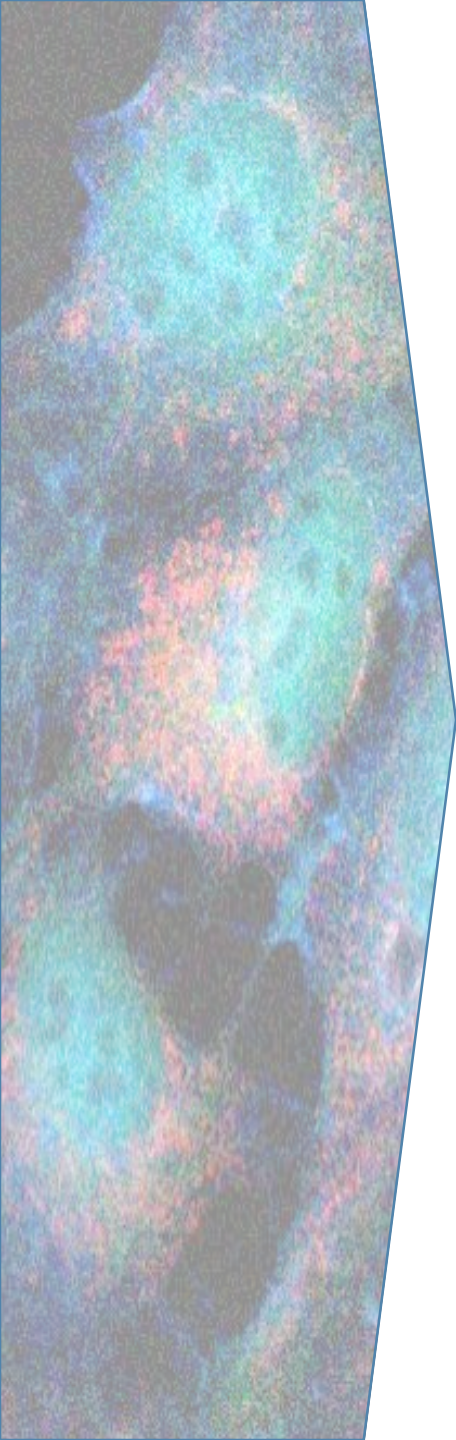
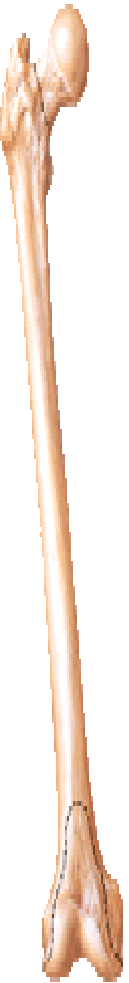
# Mas e a relação entre desenvolvimento embrionário e tumorigénese??



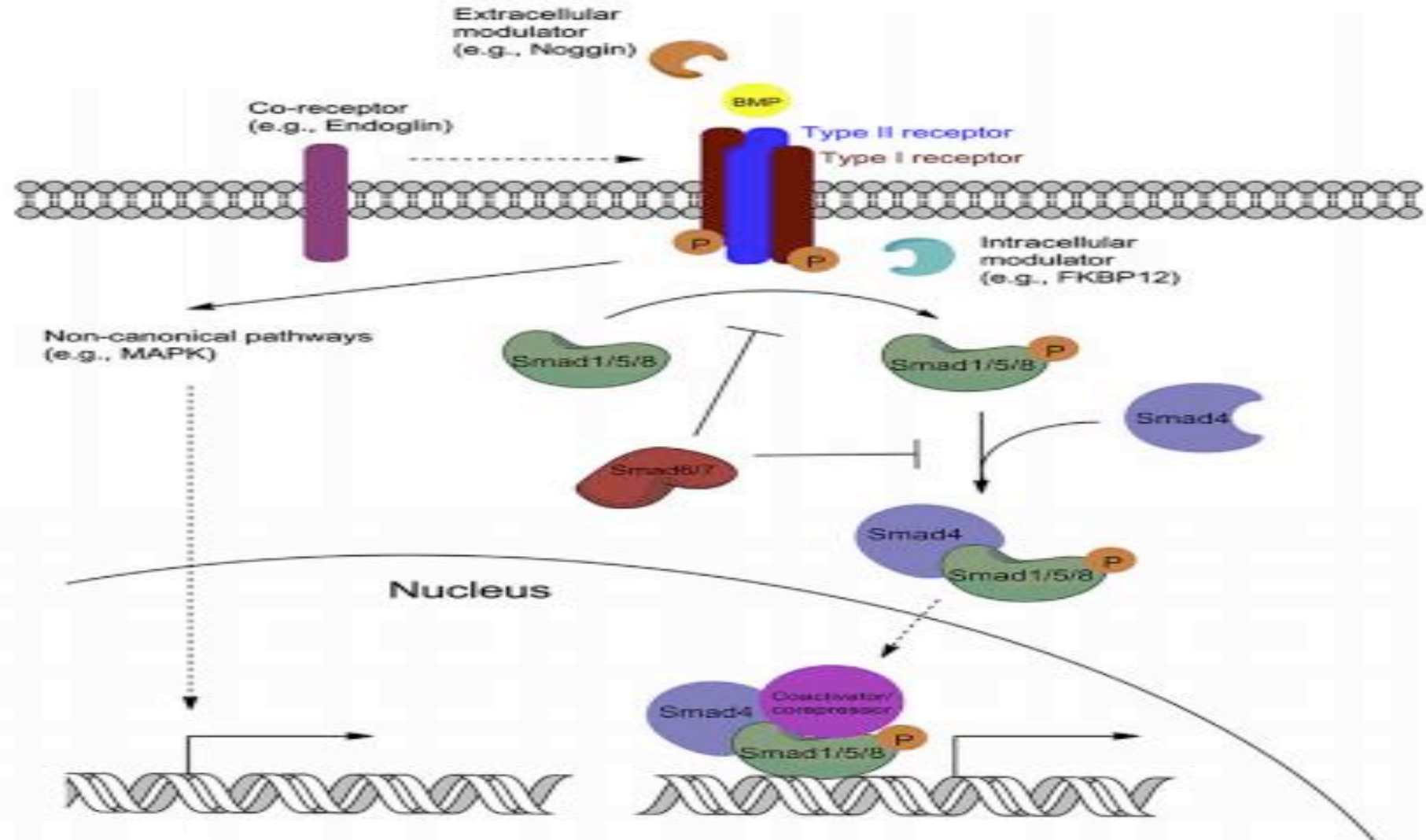
“Interestingly, recent evidence demonstrated that networking of Wnt, FGF, Notch, BMP and Hedgehog signalling pathways is crucially involved in tumourigenesis”.

# Proteínas morfogénicas de osso (BMPs)

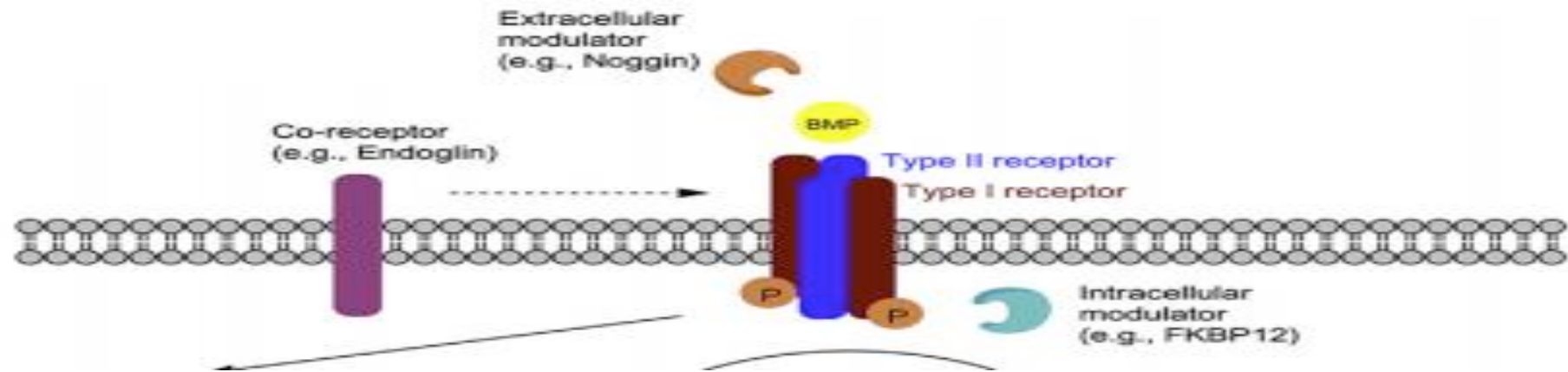
- A sua atividade foi observada pela primeira vez na década de 1960:
  - Eram capazes de induzir a formação de osso ectopicamente
  - Os BMPs induzem a transição de células estaminais mesenquimais a diferenciar em osso;
- Pertencem à superfamília dos *transforming growth factor  $\beta$*  (TGF-  $\beta$ )
- São morfogénios importantes na embriogénese e desenvolvimento e na manutenção da homeostasia dos tecidos adultos.



# BMPs – Via de sinalização canônica

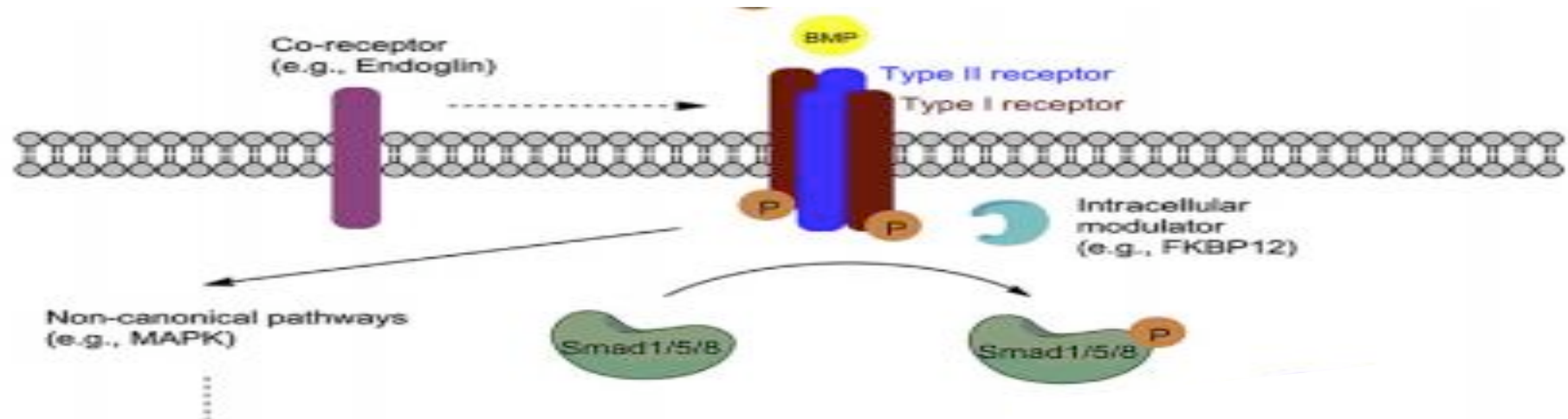


# BMPs – Via de sinalização canônica



- Ligam-se a recetores na superfície celular e formam um complexo heterotetrâmico;

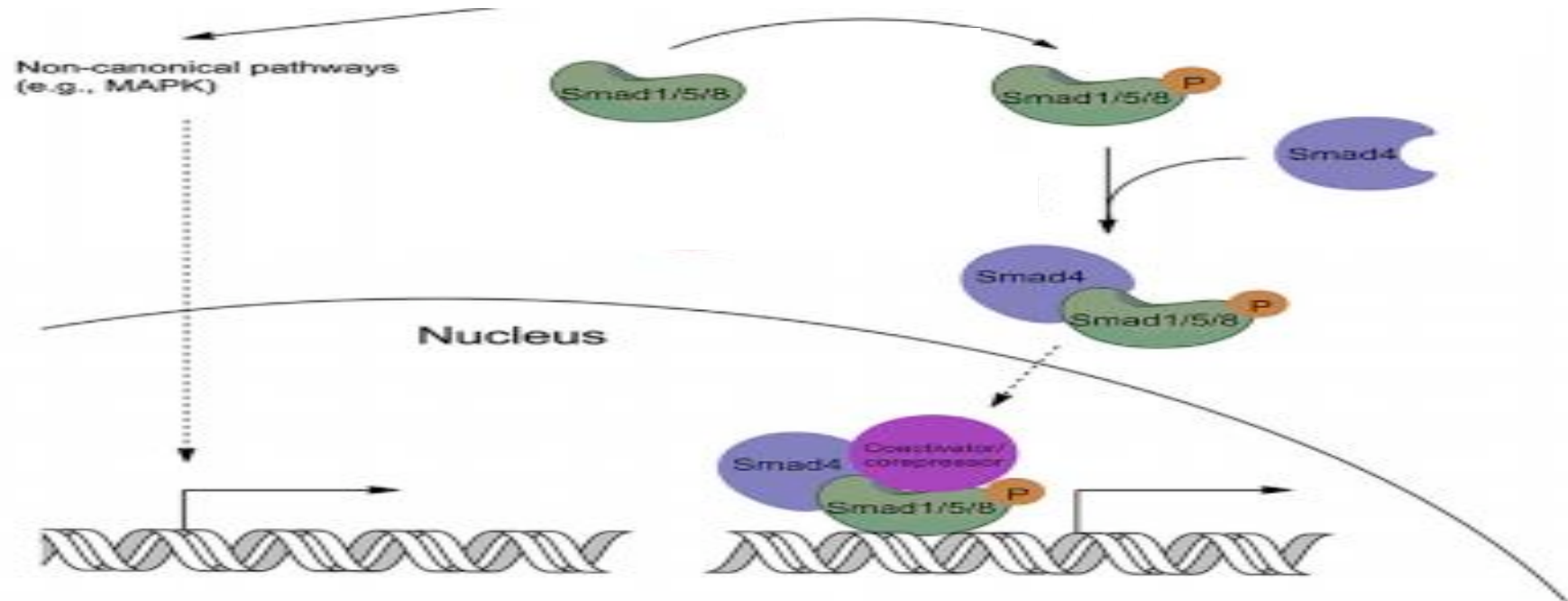
# BMPs – Via de sinalização canônica



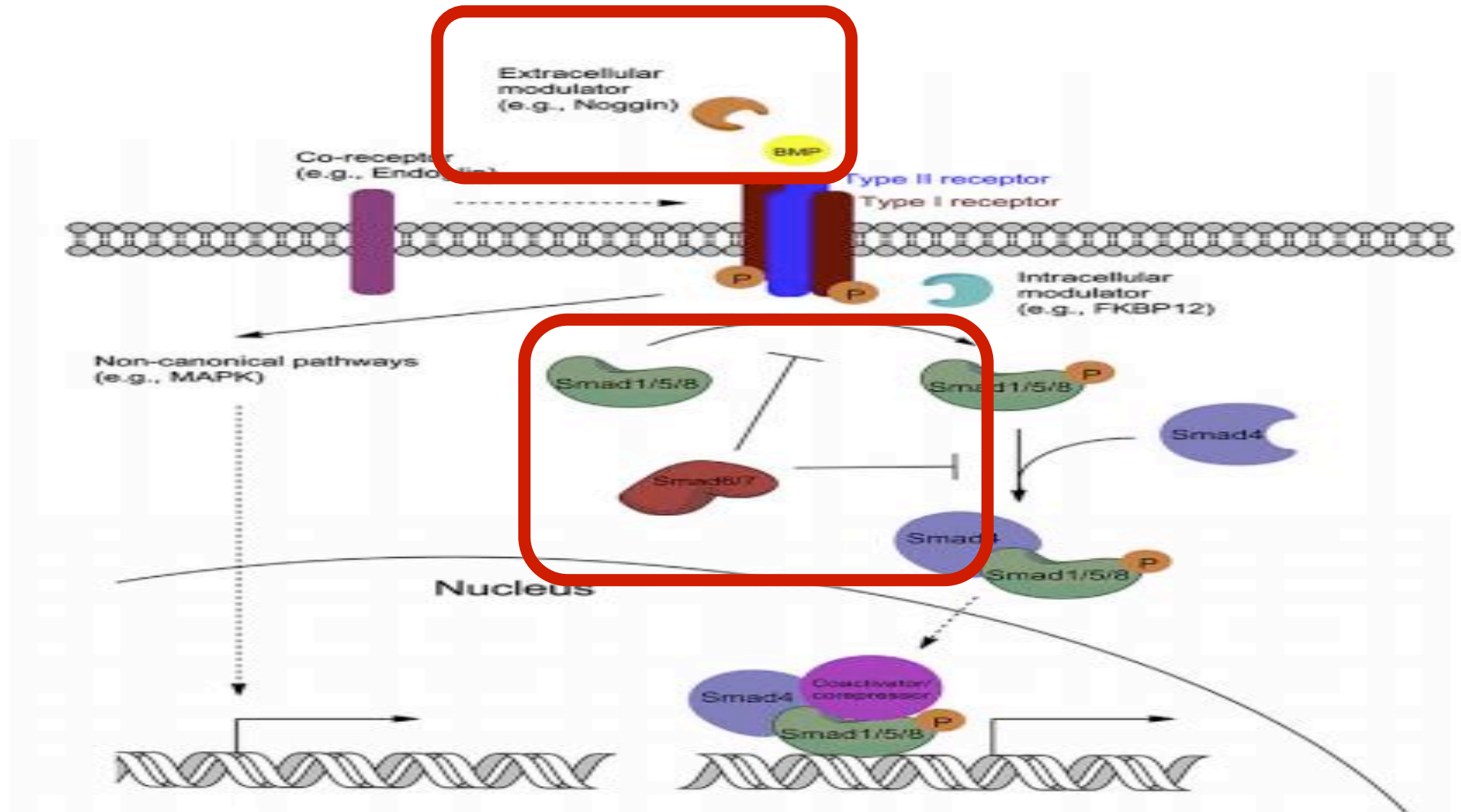
- As proteínas SMAD 1/5/8 são fosforiladas

# BMPs – Via de sinalização canônica

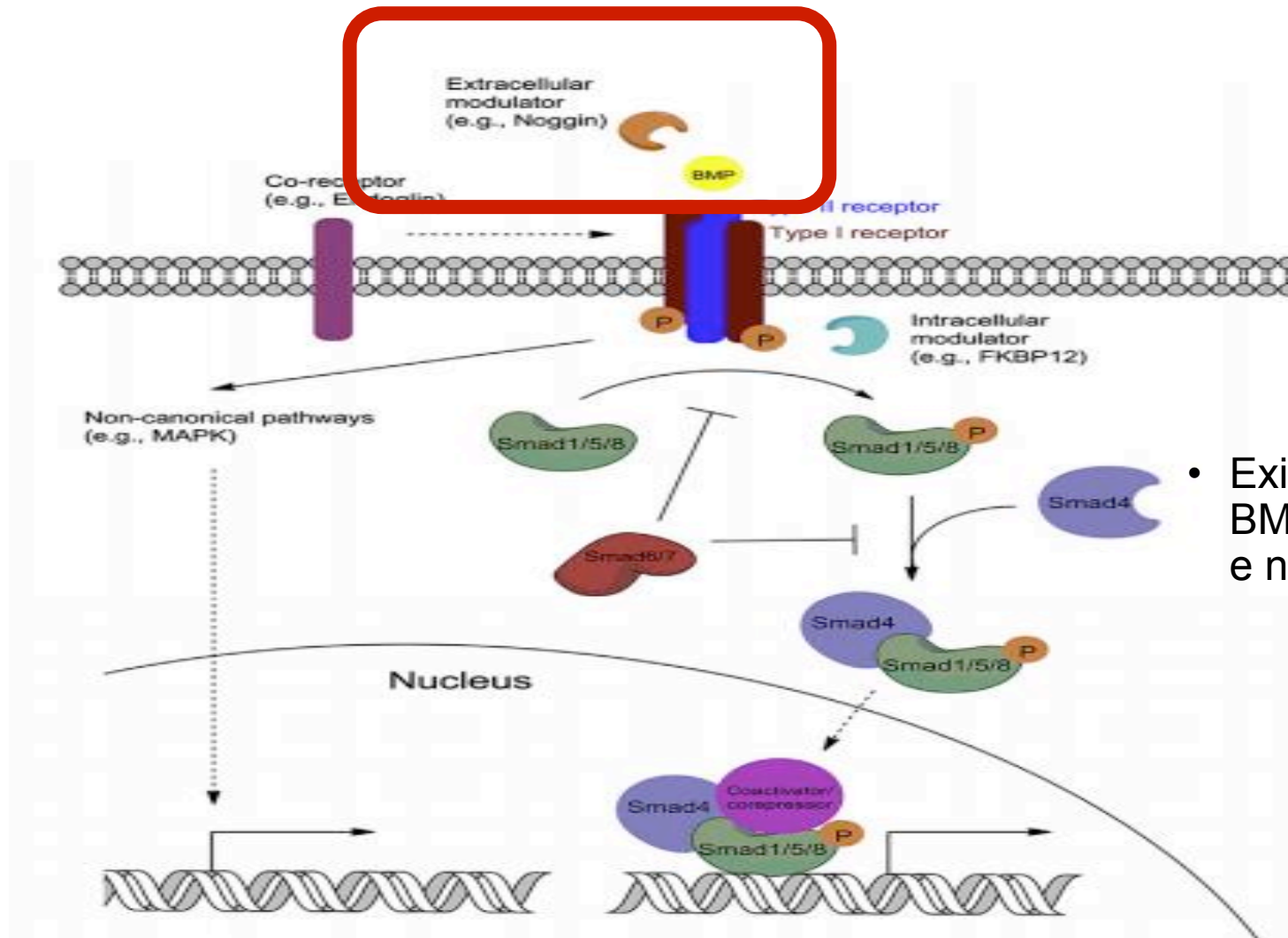
- SMAD 1/5/8 fosforiladas formam heterodímeros com a SMAD4
- Estes dímeros deslocam-se para o núcleo e regulam a transcrição de genes



# BMPs – Via de sinalização canônica

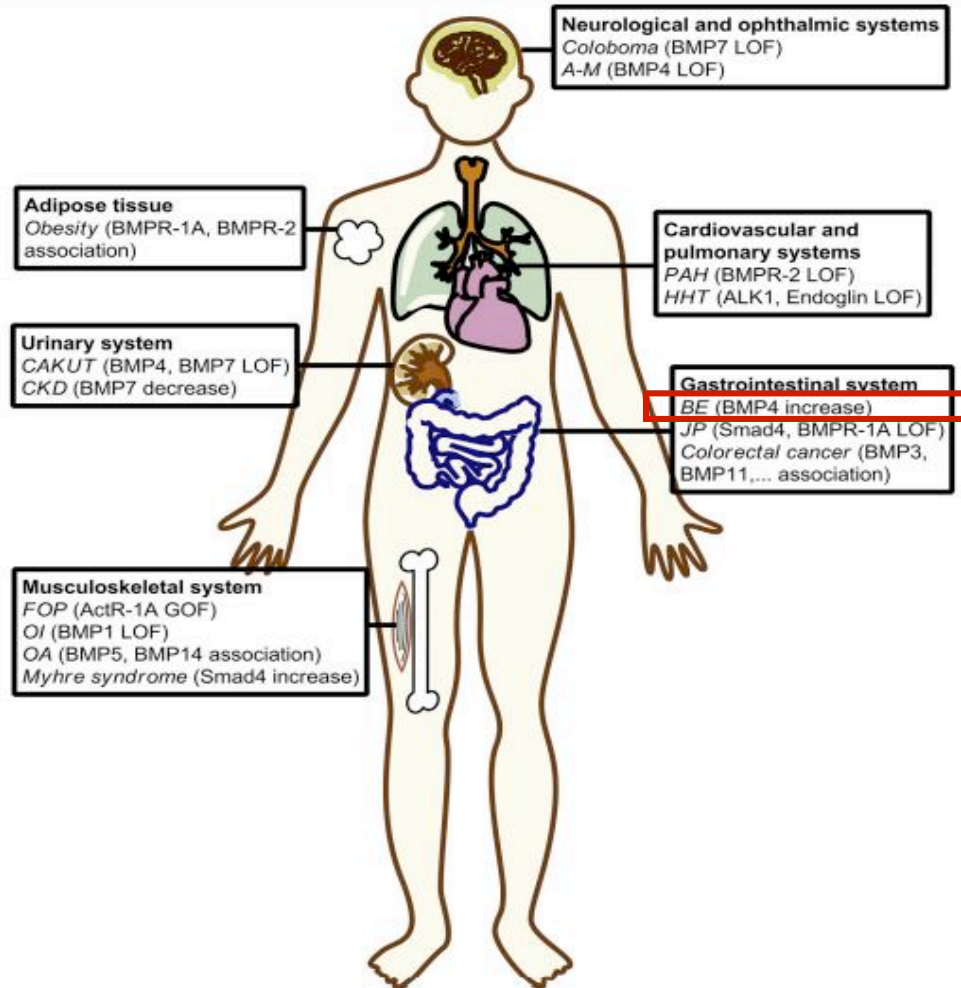


# BMPs – Via de sinalização canônica



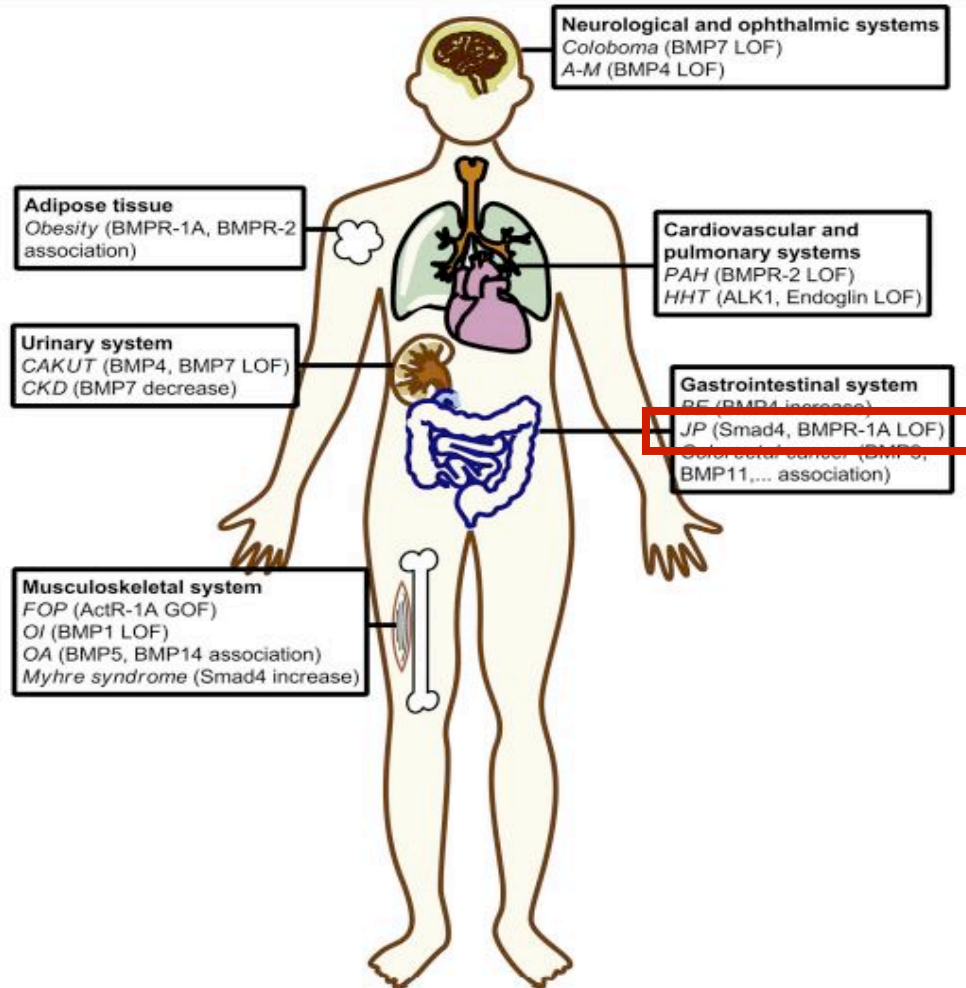
- Existem vários inibidores de BMP nomeadamente a cordina e nogina.

# BMPs – Patologias



- Esófago de Barret – transdiferenciação de células;
- É uma lesão pré-maligna
- Associado a adenocarcinoma do esófago

# BMPs – Patologias



- JP – Polipose juvenil
- Síndrome autossômico dominante
- Caracterizada pelo desenvolvimento de polípos císticos no estômago e intestinos
- Risco de cancro colo-retal aumentado

# BMPs – Patologias

- Via BMP-SMAD1 funciona como um supressor tumoral e estabiliza o p53;
- Pensa-se que alteração desta interação pode ser importante:
  - Tumorigénese
  - Polipose juvenil
  - Cancro



- Via dos BMP está inativa na maioria dos casos esporádicos de cancro coloretal
- Mostrou-se que está envolvida na iniciação e progressão do cancro gastrointestinal
- Variações genéticas em BMPR-1A, BMPR-1B, BMPR-2, BMP2, BMP4 foram associados a risco de desenvolver cancro do colon;

# BMPs – E no desenvolvimento embrionário?



Adaptado de : Geisha 2016

- Desenvolvimento do membro



Caroline Medioni et al., 2011

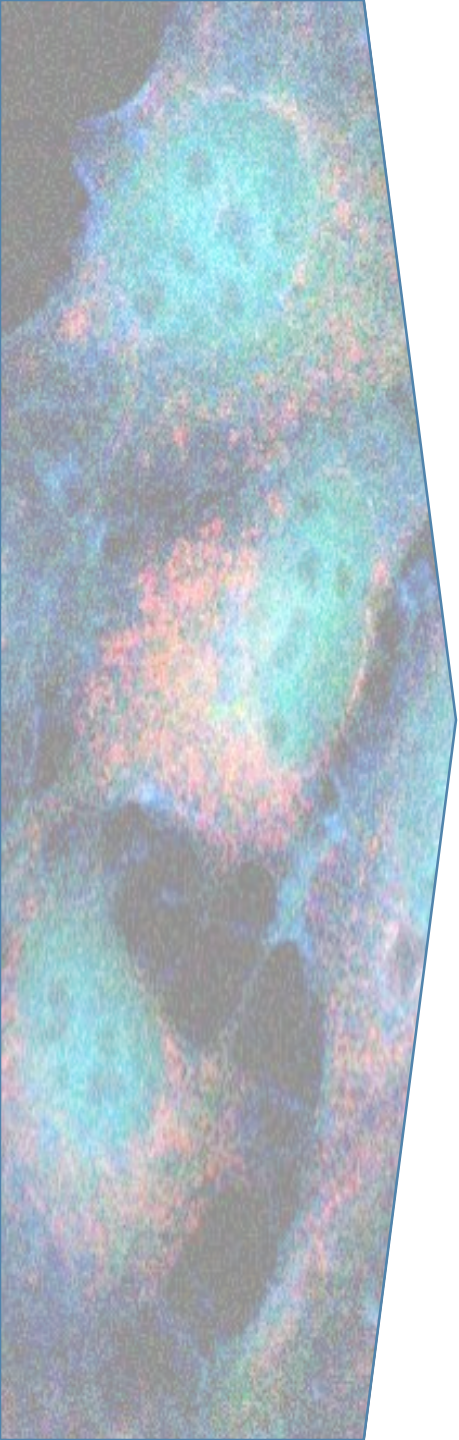
- Desenvolvimento cardíaco;



- Formação do osso e cartilagem

# BMPs – E no desenvolvimento embrionário?

- Os diferentes níveis de atividade de BMP-4 controlam a subdivisão M-L da mesoderme
  - Níveis altos produzem a *placa lateral*
  - Níveis medianos e baixos determinam a porção lateral e medial do somito respectivamente
- Nogina antagoniza a atividade de BMP;
- Nogina é expresso na região da mesoderme présomítica (PSM) presumptiva, na notocorda e na fronteira entre a PSM e a mesoderme lateral.
- BMP4 está distribuído numa região maior incluindo ectoderme e mesoderme



# BMPs – E no desenvolvimento embrionário?

BMP-4



Adaptado de Gueisha, 2016

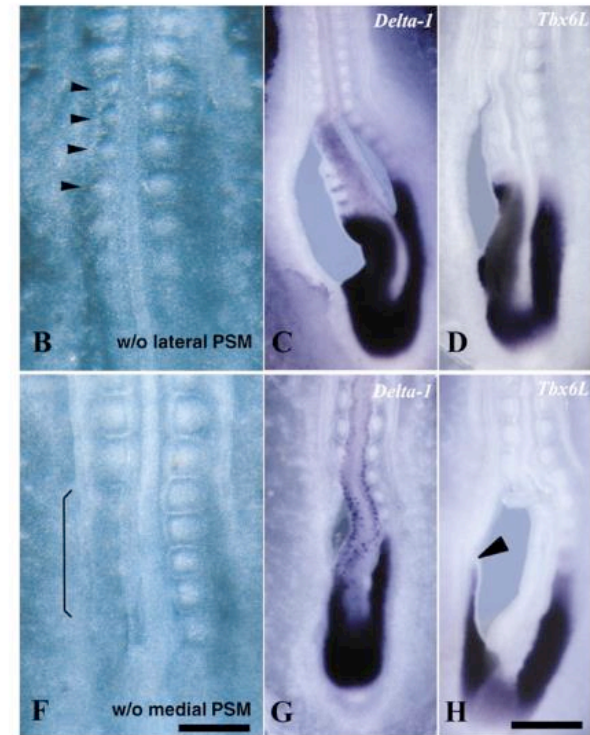
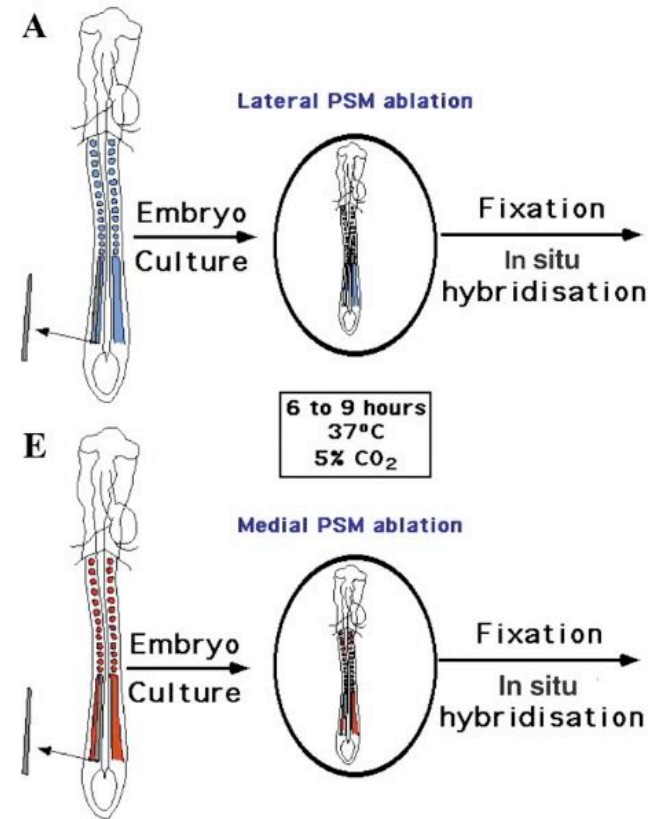
Nogina



Adaptado de Gueisha, 2016

# BMPs – E no desenvolvimento embrionário?

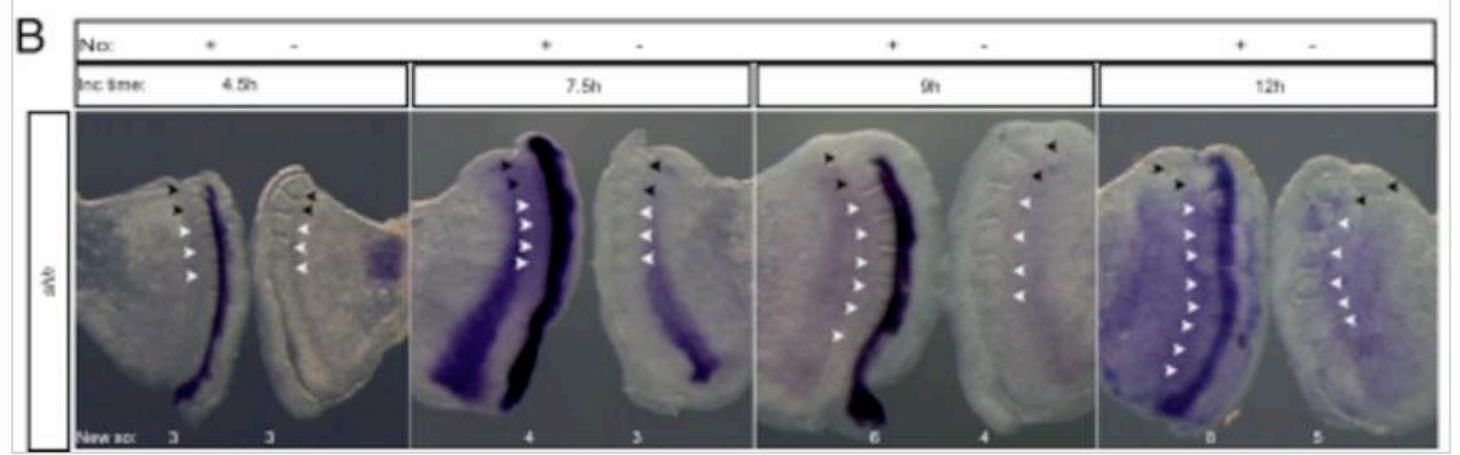
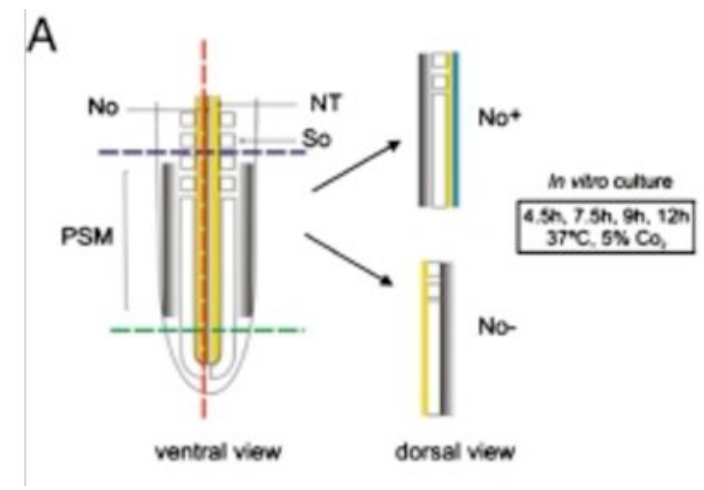
- Os sómitos não se formam na ausência das células da PSM mediana.



Freitas *et al.*, 2001

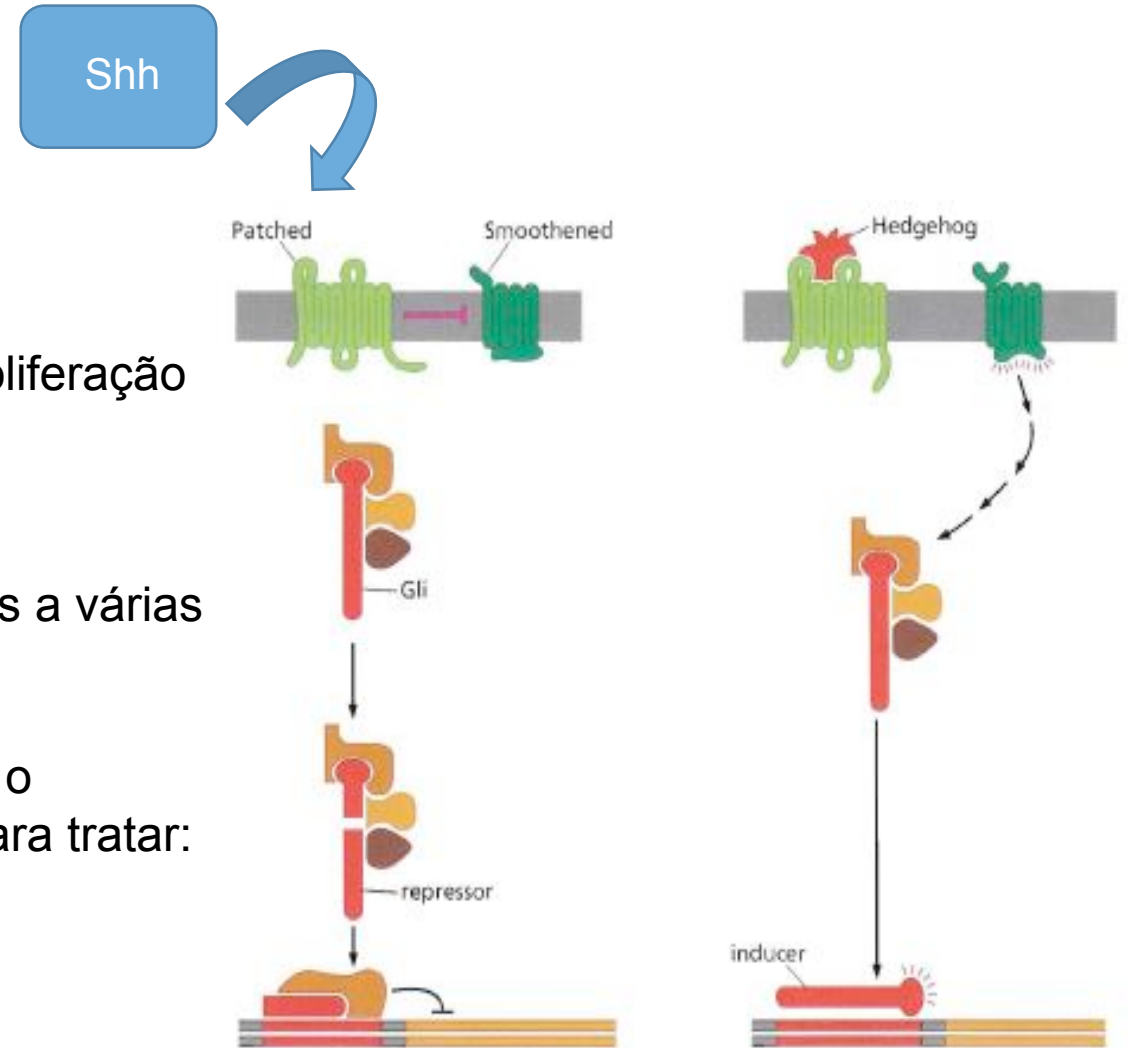
# BMPs – E no desenvolvimento embrionário?

- *Sonic hedgehog* produzido na notocorda é importante para formação dos sómitos



# BMPs – E no desenvolvimento embrionário?

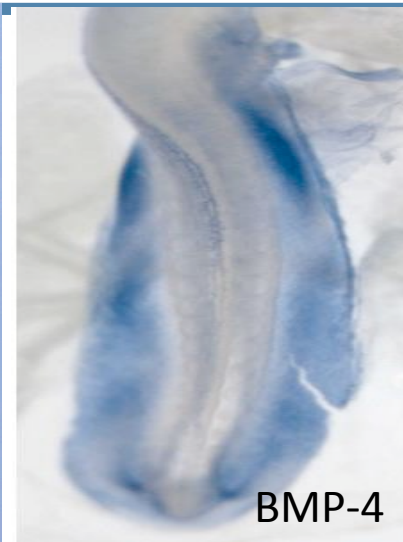
- Shh é um ligando da via *Patched-Smoothened*.
- Quando ativada esta via promove proliferação e diminui apoptose.
- Alterações nesta via estão associadas a várias neoplasias.
- A ciclopamina é uma droga que inibe o *smoothened* e esta a ser estudada para tratar:
  - carcinoma das células basais
  - meduloblastoma



# BMPs – E no desenvolvimento embrionário?

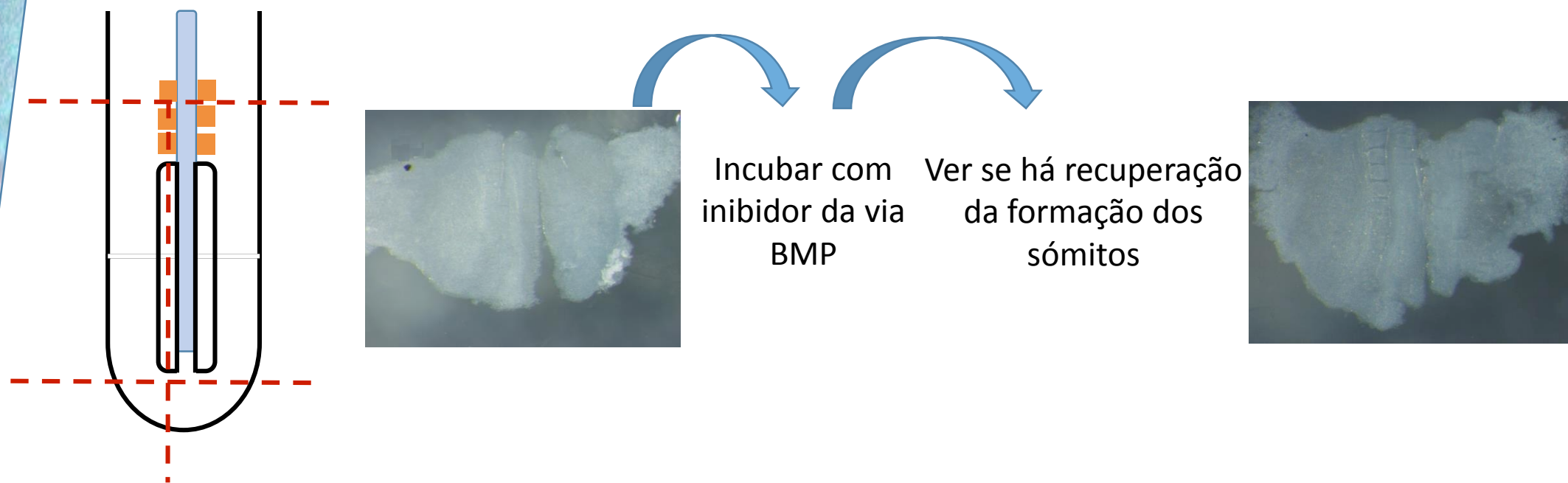
- A PSM lateral isolada não consegue formar sómitos.
- Suplementação do meio de cultura com Shh só faz uma **recuperação parcial** da formação do somito

→ Será que é devido a uma inibição deficiente da sinalização BMP?



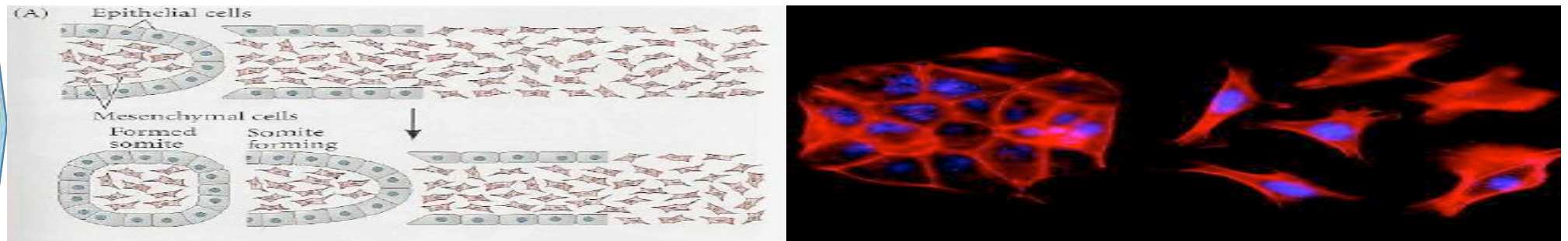
# BMPs – E no desenvolvimento embrionário?

- Entender a importância da inibição da sinalização BMP para o recrutamento da PSM lateral para a formação do sómito.



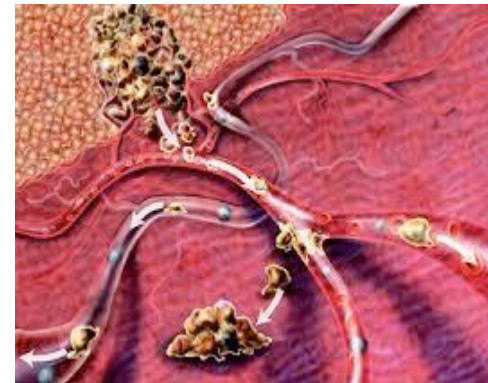
# BMPs – E no desenvolvimento embrionário?

- A somitogênese é caracterizada por transição mesênquimal-epitélial regional;



- **Shh é essencial e necessário neste processo**
- **Será que a inibição de BMP é necessária?**

Compreender este mecanismo poderá contribuir para a modulação da EMT-MET em cancro

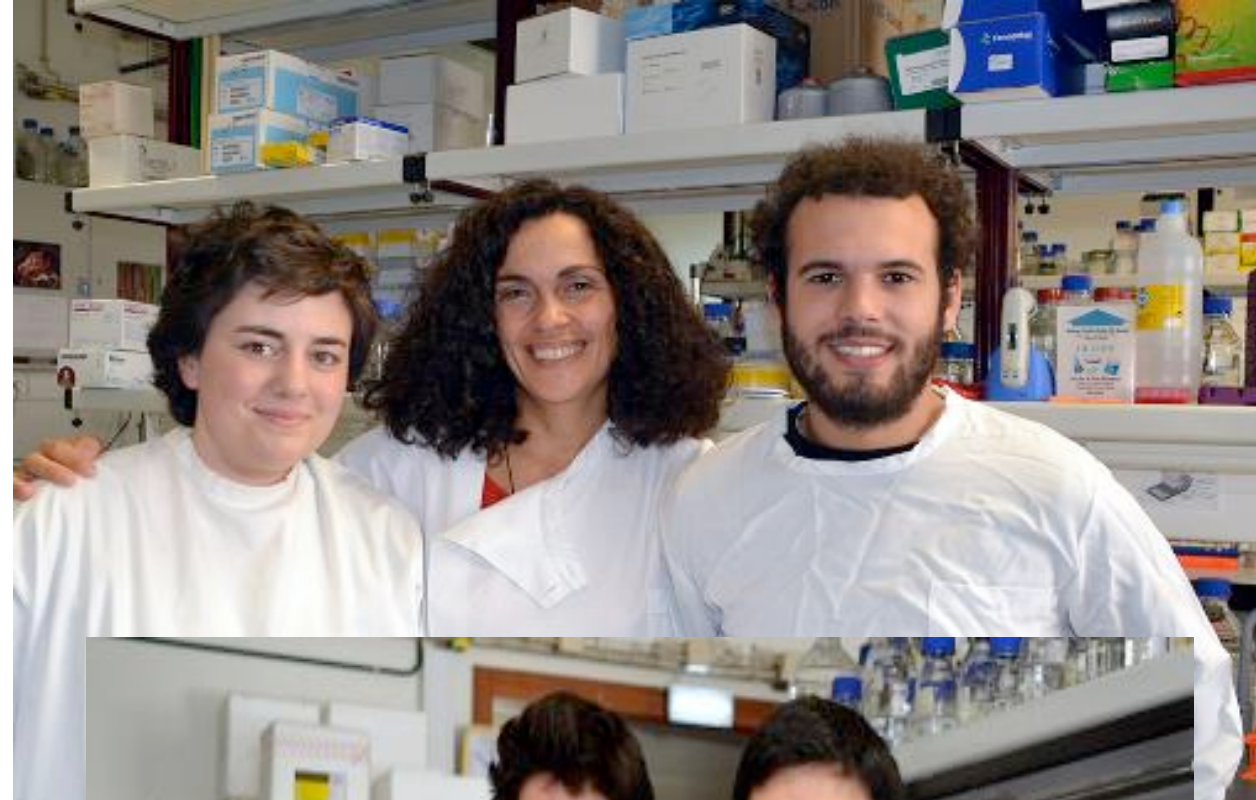


# Agradecimentos

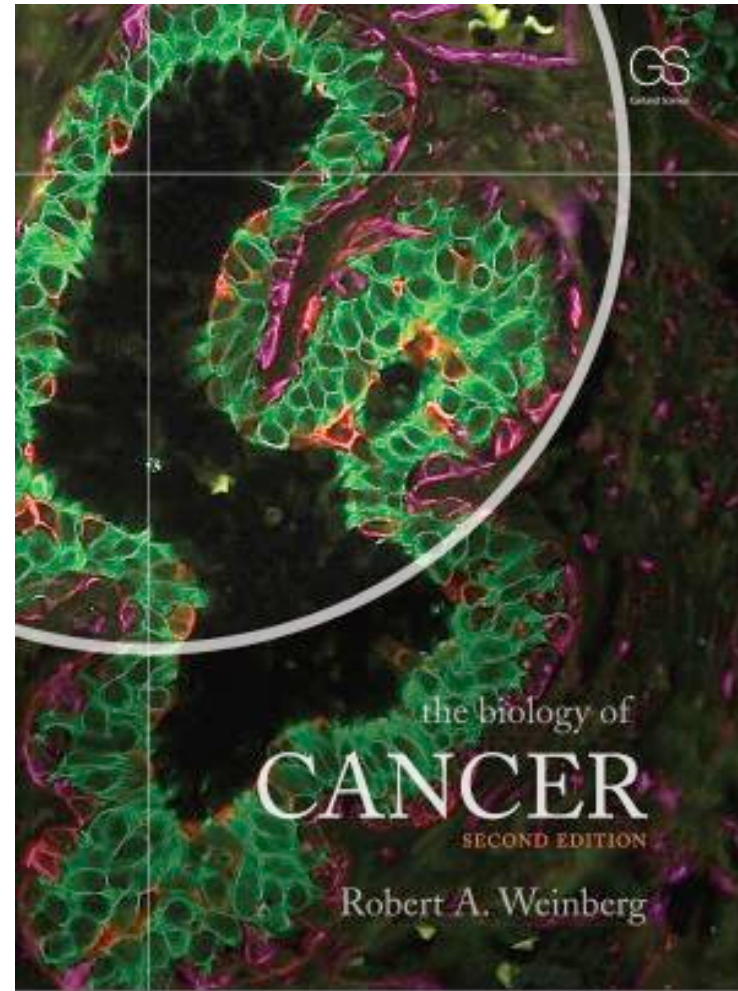
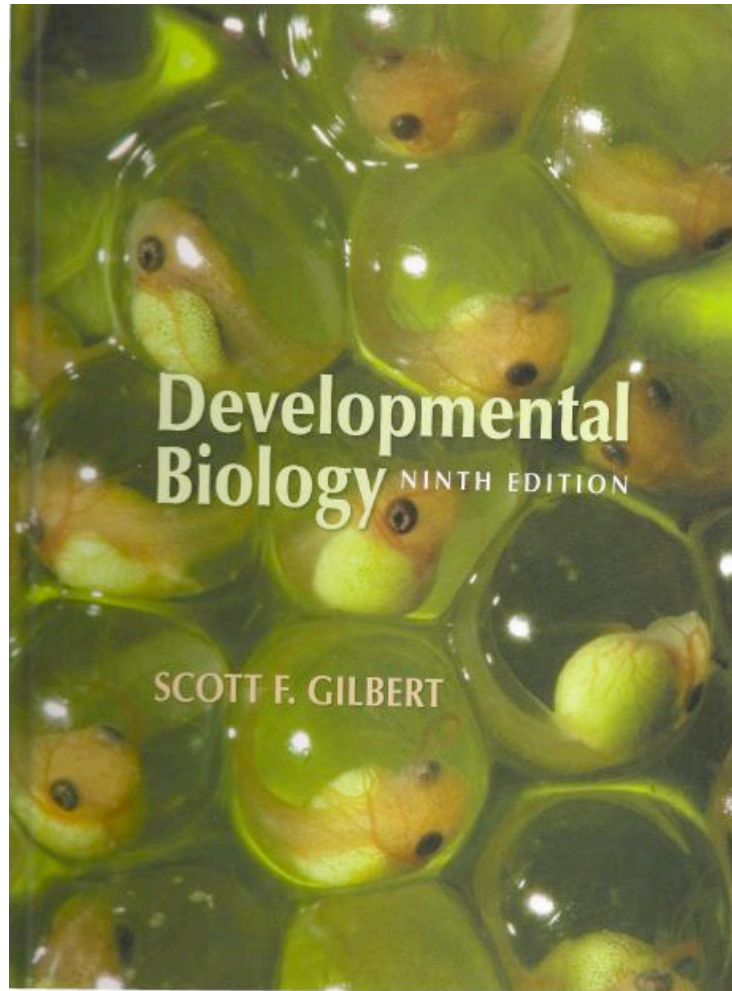
Professora Inês Rodrigues



Tatiana Resende



# Bibliografia





# Bibliografia

Yanlei Ma, Peng Zhang, Feng Wang, Jianjun Yang, Zhe Yang, Huanlong Qin, **“The relationship between early embryo development and tumorigenesis”**, J. Cell. Mol. Med. Vol 14, No 12, 2010 pp. 2697-2701

Akane Tonegawa and Yoshiko, **“Somitogenesis Controlled by Noggin”**, Developmental Biology 1998, 202, 172-182

Catarina Freiras, Sofia Rodrigues, Jean-Baptiste Charrier, Marie-Aimé Teillet and Isabel Palmeirim, **“Evidence for medial/lateral specification and positional information within the presomitic mesoderm”**, Development 2001, 28, 5139-5147

Chaya Kalcheim, **“Epithelial-Mesenchymal Transitions during Neural Crest and Somite Development”** J Clin Med 2016 Jan; 5(1):1

Tatiana Resende, Mónica Ferreira, Marie-Aimée Teillet, Ana Teresa Tavares, Raquel P. Andrade and Isabel Palmeirim, **“Sonic Hedghog in temporal control of somite formation”**, Proc Natl Acad Sci USA 2010 Jul; 17(29):12907-12912