

Área Científica **Produção Animal**

Código PTDC/CVT/101586/2008 **Início** 2010/03/01 **Termo** 2013/08/31

Título Regulação transcricional da mucina MUC1 pelas hormonas maternas, progesterona e estrogénio, e pelo embrião em células do endométrio bovino - um processo crucial na implantação

Programa

FCT

Medida

Projetos de I&D em todos os Domínios Científicos

Instituição Líder Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária

Investigador Responsável INIAV Patrícia do Carmo Bidarra Reis e Mesquita

Orçamento Total 158 961,00€

Orçamento INIAV 158 961,00€

Parceria

INIAV	Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária, I.P.	Nacional
IPATIMUP	Instituto de Patologia e Imunologia Molecular	Nacional

Equipa

Patrícia do Carmo Bidarra Reis e Mesquita
Rosa Maria Lino Neto Pereira
António Eduardo Monteiro Horta

Resumo

Nos ruminantes, a maior parte das perdas embrionárias ocorre durante o período de reconhecimento e estabelecimento da gestação, estando associadas a concentrações baixas ou a um atraso na subida pós-ovulatória da progesterona [1,2]. É provável que a progesterona determine o funcionamento do útero e a subsequente sobrevivência do embrião, modulando a expressão de genes-alvo através da diminuição da expressão dos seus próprios receptores [3, revisão em 4]. Em particular, a regulação da mucina MUC1 pela progesterona parece ser um factor determinante para a receptividade do endométrio. MUC1 tem propriedades anti-adesivas, provavelmente resultantes da estrutura ímpar desta glicoproteína transmembranar, que apresenta uma conformação extensa, devida ao longo domínio repetitivo (VNTR), rico em resíduos de prolina, treonina e serina e muito glicosilado [5,6]. Estudos da expressão de MUC1 no tracto reprodutivo feminino sugerem que, apesar desta proteína desempenhar um papel importante na protecção do endométrio face às infecções microbianas, deve desaparecer para permitir a implantação do embrião [7]. Este processo é facilitado nalgumas espécies pelo facto da inibição de MUC1 no endométrio, por acção da progesterona, coincidir com a fase de implantação, observando-se o desaparecimento simultâneo do receptor da progesterona [8,9,10,11,12]. Noutras espécies, pelo menos na mulher [13] e na coelha [14], caracterizadas por um aumento de MUC1 na fase receptiva, esta proteína é regulada negativamente ou clivada, aparentemente como resultado da interacção directa com o embrião. Estes dados sugerem uma sinalização parácrina entre as células maternas e as do embrião, que conduz à perda da barreira anti-adesiva formada por MUC1 no decorrer do processo de implantação, e indiciam que apenas os embriões saudáveis conseguirão ter sucesso. O mecanismo subjacente a este tipo de regulação permanece desconhecido, principalmente no que diz respeito ao efeito do embrião. Relativamente à acção hormonal, foi demonstrada recentemente a transactivação do promotor de MUC1 humano pela progesterona [15], mediada pelo respectivo receptor [16]. Sendo a regulação da expressão de MUC1 no útero diferente entre espécies, pensamos ser vital o conhecimento da regulação da expressão do gene de MUC1 no endométrio de bovino, por acção quer das hormonas maternas quer do embrião, para definir estratégias que permitam reduzir a mortalidade embrionária precoce bovina, e as suas repercussões financeiras. Assim, o objectivo principal deste projecto é o estudo pioneiro da regulação transcricional de MUC1 em células epiteliais de endométrio bovino, investigando em particular a influência de tratamentos com progesterona e estrogénio e/ou co-cultura com embriões bovinos em diferentes fases de desenvolvimento. Este objectivo será atingido, examinando os efeitos na expressão de MUC1 (ARNm e proteína) e na actividade do respectivo promotor. Ao estudar o promotor de MUC1 de bovino esperamos identificar regiões regulatórias que respondam às hormonas maternas e/ou à presença do embrião, o que permitirá reconhecer factores de transcrição envolvidos na regulação de MUC1 no endométrio de bovino. A influência do embrião será estudada pela primeira vez (em qualquer espécie). Para atingir o objectivo, iremos estabelecer culturas primárias de células epiteliais de endométrio bovino, produzir embriões bovinos em diferentes fases de desenvolvimento (realizado por rotina no nosso laboratório: [17]) e caracterizar essas células em termos da expressão de receptores de progesterona e estrogénio. Teremos ainda que isolar o promotor de MUC1 de bovino e a partir dele produzir fragmentos com diferentes tamanhos clonados num vector repórter, para transfectar (como fizemos no estudo da regulação do promotor de MUC2 humano: [18]). Células epiteliais de oviducto bovino serão usadas como controlo, visando comparar efeitos na transcrição de MUC1 entre células do endométrio e do oviducto (ambas com expressão de MUC1 [6] mas respondendo diferentemente às hormonas esteróides). O conhecimento de como MUC1 é regulado no epitélio uterino pode beneficiar protocolos de transferência de embriões, permitindo diminuir a expressão de MUC1 e aumentar a disponibilidade das células da superfície do útero para o embrião, e desta forma melhorar as taxas de gestação e a eficiência reprodutiva, em animais domésticos e no Homem.