Estudo Orientado em Biologia Celular e Biotecnologia

Estudo Orientado em Biologia Molecular e Genética

**Título:** Quais os mecanismos celulares alterados na ausência de *LAMA2* em células de melanoma

**Enquadramento:**

O cancro é uma doença multivariável que compreende várias características, incluindo a remodelação da matriz extracelular (MEC), proporcionado o ambiente biomecânico e bioquímico que influencia, entre outros, a proliferação, adesão e migração das células tumorais. A maioria dos estudos relacionados com a remodelação MEC evidenciam como diferentes vias de sinalização promovem ou são afetadas por alterações na MEC e o seu impacto na metastização. Permanece por explorar se mutações em genes que codificam componentes da MEC são pontos chave para o início e progressão tumoral.

**Plano e Métodos:**

Usando modelos de ratinho *in vitro* e *in vivo* para a distrofia muscular congénita associada a LAMA2 (LAMA2-CMD), mostrámos recentemente que a ausência da cadeia α2 das lamininas, codificada pelo gene *LAMA2*, leva a defeitos na proliferação e diferenciação, assim como a um aumento dos danos no DNA e uma resposta anormal ao stress oxidativo. Todos estes mecanismos são cruciais para o início e progressão do cancro. A análise da frequência de alterações no gene *LAMA2* usando a plataforma cBioportal (base de dados de 202 estudos em cancro) revelou que alterações na expressão deste gene são notavelmente frequentes em cancros da pele, particularmente melanoma. Com este projeto pretende-se estabelecer uma linha celular de melanoma onde seja possível deletar de forma condicional o gene *LAMA2* e perceber de que forma a sua deleção interfere com processos como o aumento de stresso oxidativo ou danos no DNA. Para tal as principais técnicas usadas serão a cultura celular, Real Time qPCR, imunofluorescência e western blot. Este projeto pode abrir portas para o estabelecimento de um importante modelo *in vitro* para análise do impacto da deleção de *LAMA2* nos tumores.

**Nº de alunos:** 2-3

**Orientador:** Prof. Dr.Ana Rita Carlos (arcarlos@ciencias.ulisboa.pt)

**Co-orientador:** Vanessa Ribeiro (vfribeiro@ciencias.ulisboa.pt) e Prof. Dr. Rita Zilhão (rmzilhao@ciencias.ulisboa.pt)

**Local de realização:** Laboratório 2.3.05,Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

**Referências:**

1. Martins SG, Ribeiro V, Melo C, Paulino-Cavaco C, Antonini D, Dayalan Naidu S, et al. Deregulation of multiple mechanisms shapes the onset of LAMA2-congenital muscular dystrophy. doi:10.1101/2024.01.20.576409

2. Martins SG, Zilhão R, Thorsteinsdóttir S, Carlos AR. Linking Oxidative Stress and DNA Damage to Changes in the Expression of Extracellular Matrix Components. Front Genet. 2021;12: 1279. doi:10.3389/FGENE.2021.673002/BIBTEX

3. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. Nat Rev Mol Cell Biol. 2014;15: 786. doi:10.1038/NRM3904