

ESTUDO SOBRE A INFLUÊNCIA DA FOSFOPROTEÍNA INDUZIDA POR ESTRESSE DO TIPO 1 (Sti-1) SOBRE O CONTROLE MOLECULAR DO DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

Jaqueline I. da Cunha^{1*}, Tiago Góss dos Santos², Vilma Martins², Andréa G. Trentin³ e Ricardo Castilho Garcez⁴

1. Estudante do curso de Biologia da Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC; *jisoppocunha@hotmail.com
2. Pesquisador(a) no Centro Internacional de Pesquisa do Hospital AC Camargo – São Paulo – SP
3. Professora pesquisadora do Depto. de Biologia Celular, Embriologia e Genética da UFSC – Florianópolis - SC
4. Professor pesquisador do Depto. de Biologia Celular, Embriologia e Genética da UFSC (orientador)

Introdução

A maioria das células que formam o sistema nervoso periférico (SNP) são derivadas das células da crista neural (CN), estrutura embrionária que surge durante a neurulação. As células da CN, localizadas na parte dorsal do tubo neural, sofrem transição epitélio-mesenquimal e migram colonizando praticamente todas as regiões do corpo, dando origem a vários fenótipos celulares, como neurônios e células gliais dos sistemas nervosos sensorial, simpático e parassimpático, células produtoras de epinefrina (medula) da glândula supra-renal, células pigmentares da epiderme e muitos componentes dos tecidos esqueléticos e conjuntivos da cabeça (LeDouarin e Kalcheim, 1999). O destino das células da CN depende, na sua maioria, do lugar para onde elas migram e onde se instalam. A sobrevivência e a multipotencialidade das células da CN truncal é mantida por fatores de transcrição expressos durante a migração, sendo os principais Sox9, Sox10, FoxD3 e Pax3. Além disso, os fatores solúveis, que formam o microambiente embrionário, são muito importantes para determinar o destino final dessas células, pois são capazes de controlar a expressão de fatores de transcrição. Ver figura 1.

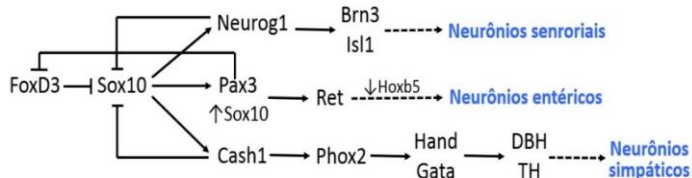


Figura 1. Esquema mostrando as vias moleculares envolvidas no controle da diferenciação de neurônios periféricos (adaptado a partir de Kim et al. 2014; Katiyar and Aplin 2011; Simões-Costa et al. 2012; Yu et al. 2008).

Trabalhos anteriores do nosso grupo mostraram que um novo fator solúvel, a proteína Sti1, induziu um aumento de 10x no número de neurônios derivados da CN. Assim, iniciou-se um estudo sobre os mecanismos moleculares envolvidos no efeito pró-neurogênico do Sti1.

Resultados do grupo mostraram que as células da CN expressam Sti-1 durante sua migração e *in vitro*, Sti-1 induz a diferenciação neuronal e influencia na expressão de Sox10, principal fator de transcrição relacionado a diferenciação inicial da CN. Nosso objetivo será avaliar a influência do Sti-1 sobre os fatores de transcrição que controlam a diferenciação inicial dos neurônios do SNP.

Resultados e Discussão

Como modelo para as análises, foi feito cultivo de fragmentos da região truncal do embrião de codorna, correspondente aos últimos dez pares de somitos.

De acordo com as análises realizadas até o momento, foi observada uma redução na expressão de Sox10 pelas células da CN quando tratadas com Sti-1. Isso significa que Sti-1 está atuando sobre o mecanismo

molecular de diferenciação inicial dos derivados da CN. Essa atuação pode estar direcionada tanto para a indução de neurônios sensoriais quanto para neurônios simpáticos, uma vez que a expressão de Neurog1 (fator de transcrição para neurônios sensoriais) e Mash1 (fator de transcrição para neurônio simpático) bloqueiam Sox10. Para resultados mais conclusivos, serão realizadas quantificações mais precisas por RT-PCR. Já os resultados de IHS para FoxD3, não tiveram diferença significativa (ver figura 2). Isso mostra que Sti-1 não está alterando a expressão de FoxD3 pelas células da CN, o que condiz com as análises *in silico*, pois a expressão de Neurog1 e Isl1 (fatores de transcrição para neurônio sensorial) e Mash1 e Phox2b (fatores de transcrição para neurônio simpático) não bloqueiam FoxD3.

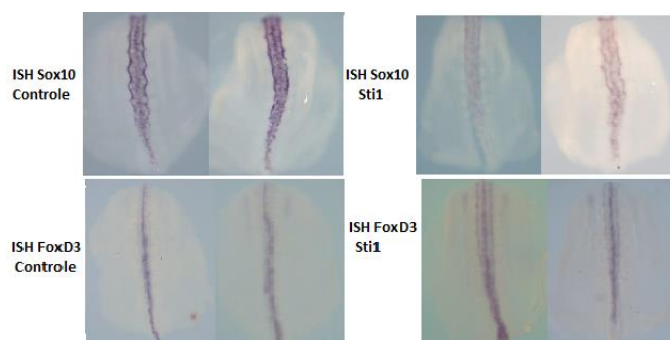


Figura 2. Na primeira linha, explantes da região truncal cultivado 6 horas em condições de controle e tratado e logo após, fixado (formaldeído 4%) e usado para hibridização *in situ* para Sox10 (em violeta, marcação positiva para Sox10 em explantes cultivados em condições de controle e tratado (STI1)). Na segunda linha, a mesma metodologia foi aplicada e os explantes foram usados para para hibridização *in situ* para FoxD3 (em violeta, marcação positiva para FoxD3 em explantes cultivados em condições de controle e tratado (STI1)).

Conclusões

O fator solúvel Sti-1 mostrou ser importante na diferenciação das células da CN para neurônios, pois foi capaz de modular a expressão de Sox10, fator de transcrição que controla a diferenciação inicial dos neurônios do SNP.

Palavras-chave

Sti-1, crista neural, Sox10.

Autorização legal

Os procedimentos realizados estão aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Santa Catarina (CEUAUFSC), no processo cadastrado sob o número: PP00787.

Instituição de apoio

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e Centro Internacional de Pesquisa do Hospital AC Camargo – São Paulo - SP

Referências

Le Douarin, NM. and Kalcheim, C. 1999. "The Neural Crest". Cambridge, UK: Cambridge University Press 2ed.