

---

## Investigadores da UC3M descobrem como a acidose nos tecidos altera o "sistema de transporte" dentro das células

Um novo estudo científico liderado pela Universidade Carlos III de Madrid (UC3M) descreve o mecanismo mecano-químico pelo qual a acidez do ambiente celular desestabiliza os microtúbulos, as "avenidas" que organizam o tráfego interno das células. Esta descoberta é fundamental para compreender patologias como o cancro, a diabetes ou determinados processos infecciosos, onde a acidose extracelular é uma característica distintiva nos tecidos.

O citoesqueleto das células é, essencialmente, como a sua estrutura e motor. É composto por três estruturas principais: os filamentos intermédios (que fornecem resistência mecânica e ao stresse), os filamentos de actina (que controlam a forma e o movimento celular) e os microtúbulos. "Poder-se-ia dizer que os microtúbulos nas células equivalem às avenidas numa grande cidade, já que servem como rotas para praticamente a totalidade do transporte que ocorre no seu interior", explica um dos autores do estudo, Armando del Río, investigador do Departamento de Neurociência e Ciências Biomédicas e delegado do reitor para o desenvolvimento e a implementação da Faculdade de Ciências da Saúde na UC3M.

O pH é de vital importância para as células, pois afeta quase todos os seus processos bioquímicos internos. Até agora, os estudos sobre o efeito do pH nos microtúbulos eram realizados *in vitro* com estruturas isoladas de lisados celulares completos, o que apenas permitia ver o efeito direto da alteração do pH intracelular. No entanto, as células possuem um sistema muito sofisticado que mantém o seu pH interno neutro e constante. E desconhecia-se como o pH externo (a acidez do meio que rodeia a célula) podia assumir o controlo deste sistema de forma indireta.

Esta equipa de investigadores da UC3M, com a colaboração de colegas da Universidade Autónoma de Madrid e da Universidade de Tampere (na Finlândia), desvendou este mistério no estudo publicado no último número da revista científica *Journal of the American Chemical Society (JACS)*. No trabalho, descrevem um novo mecanismo molecular que liga a acidose extracelular à estabilidade dos microtúbulos e à organização de organelos essenciais, como o aparelho de Golgi. "A importância do nosso trabalho reside em descobrir como a acidez extracelular pode interferir diretamente com o sistema de transporte interno da célula", sublinha outro dos autores, Ander Bastida Urkiza, do Departamento de Neurociência e Ciências Biomédicas da UC3M.

Esta descoberta não só representa um marco na biologia celular básica, como também abre caminhos importantes na medicina clínica, dado que a acidose extracelular é uma característica distintiva de múltiplas doenças que alteram a função celular normal devido a desequilíbrios metabólicos. Por exemplo, no cancro, as células tumorais apresentam taxas metabólicas elevadas e um fornecimento deficiente de oxigénio, o que torna o tecido que rodeia o núcleo do tumor altamente ácido. Doenças crónicas como a diabetes alteram de forma sistémica o equilíbrio do pH. E certos processos infecciosos induzem um metabolismo anaeróbico nos tecidos afetados, gerando acidose láctica.

### O "interruptor" molecular e a rota do sinal

A descoberta principal desta investigação aponta para uma proteína da superfície celular, denominada integrina  $\beta 1$ , que demonstrou atuar como um recetor sensível ao pH. Graças a simulações computacionais avançadas, a equipa do professor Vesa Hytönen na Finlândia conseguiu detetar o momento exato em que ocorre "a magia": quando o ambiente da célula se torna ácido, ocorre uma pequena alteração química num ponto muito específico desta proteína (o aminoácido Asp138), ligando um interruptor de alarme. Esta alteração ativa a integrina  $\beta 1$  e, a partir daí, desencadeia-se um "efeito dominó" em direção ao interior da célula, transmitindo o sinal através de uma cadeia de proteínas (chamadas RhoA, ROCK e CRMP-2) que atuam como mensageiras da alteração de pH. O resultado final é a desestabilização dos microtúbulos.

"Seguindo a analogia que mencionávamos, a acidez exterior destrói o asfalto das ruas pelas quais circula o tráfego interno da célula. Ao desmoronarem-se estas vias, os componentes celulares perdem o rumo e o aparelho de Golgi — o 'centro logístico e de embalamento' da célula — fica desalinhado e perde a sua forma, interrompendo os envios internos", explica outro dos autores do estudo, Dariusz Lachowski, do Departamento de Neurociência e Ciências Biomédicas da UC3M.

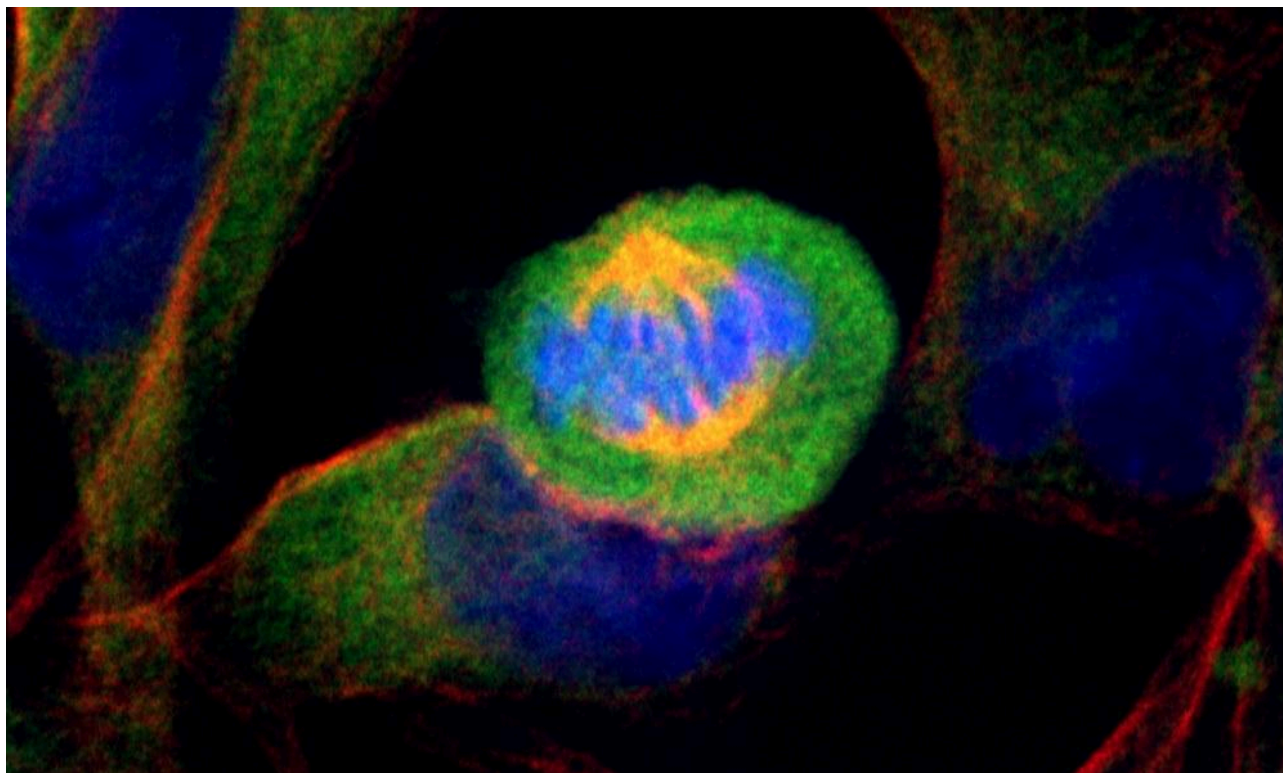
### Tecnologia avançada e colaboração multidisciplinar

Este projeto multidisciplinar combinou diferentes abordagens experimentais avançadas. Para explorar os mecanismos envolvidos na dinâmica dos microtúbulos, os investigadores utilizaram técnicas de microscopia de fluorescência de reflexão interna total e rastreamento de cometas proteicos. Além disso, foi utilizado um dispositivo de atuação magneto-mecânica de nova criação, desenvolvido por outra equipa de investigação da UC3M, liderada por Daniel García González. Esta ferramenta permitiu imitar de forma precisa as diferentes propriedades mecânicas inerentes aos tecidos vivos, interligando pela primeira vez os processos de acidose com a mecanotransdução celular.

Os resultados deste estudo abrem uma grande quantidade de perguntas para a investigação básica, como determinar o efeito exato que esta acidez produz nos motores moleculares (as proteínas cinesina e dineína) encarregues de transportar as vesículas ao longo dos microtúbulos. A longo prazo, segundo os investigadores, a descoberta deste mecanismo mecano-químico servirá de modelo ou guia para o avanço no conhecimento do transporte celular e para explorar potenciais alvos terapêuticos destinados ao desenvolvimento de novos fármacos que protejam o sistema interno celular em ambientes patológicos.

**Referência bibliográfica:** Lachowski, Dariusz; Cortes, Ernesto; Mykuliak, Vasyi; Fernandez-de la Torre, Miguel; Bastida Urkiza, Ander; Muñoz-Barrutia, Arrate; Garcia-Gonzalez, Daniel; Hytonen, Vesa; del Rio Hernandez, Armando (2026). Acidosis Regulates Microtubule Dynamics via the  $\beta 1$  Integrin/RhoA/CRMP-2 Axis. J. Am. Chem. Soc. <https://doi.org/10.1021/jacs.5c20041> e-arquivo: <https://hdl.handle.net/10016/50129>

**Vídeo:** <https://youtu.be/QA6uoV70Bes>



Legenda: Células de cancro do pâncreas humano em divisão celular. A cor azul indica os cromossomas/cromossomos numa célula em divisão celular a ser transportados pelos microtubúlos (amarelo). O citoplasma em cor verde. Crédito: Imagem capturada por Ander Bastida Urkiza / UC3M.