Células usam pistas do ambiente para migrar e formar tecidos

Um novo estudo revela como as células adaptam a sua rigidez em resposta ao ambiente para migrarem coletivamente. Os resultados poderão ter impacto na compreensão de processos como o desenvolvimento embrionário, a regeneração, e a disseminação do cancro.

Oeiras, 15 de agosto de 2022 – O ambiente no interior de um embrião em desenvolvimento é extremamente dinâmico, com células a viajar de forma coordenada até aos locais onde irão desempenhar funções específicas. Movendo-se individualmente ou em aglomerados, num processo conhecido por migração coletiva de células, estas alcançam o seu destino para eventualmente formar os diferentes tecidos e órgãos do corpo. Mas o que desencadeia e direciona o movimento de múltiplas células de uma forma tão coordenada?

Para migrar, as células dependem de pistas químicas e físicas da superfície que usam como substrato. Estudos realizados em caixas de Petri sugerem que superfícies mais rígidas favorecem a migração celular, enquanto superfícies mais maleáveis não o permitem. Assim, ainda está por descobrir se as células adaptam as suas propriedades mecânicas às superfícies quando migram no cenário dinâmico e complexo de um organismo vivo e como.

Para abordar estas questões, investigadores do laboratório de Elias Barriga no Instituto Gulbenkian de Ciência (IGC) estudaram a interação entre células que formam várias estruturas da cabeça e do rosto e o seu substrato em embriões de rãs. Ao recorrer a um tipo especial de microscópio (microscópio de força atómica), os investigadores puderam medir a rigidez das células e dos seus respetivos substratos em fases migratórias e não-migratórias.

Antes destas experiências, os cientistas julgavam que as células em migração mimetizavam as propriedades elásticas das superfícies em que se encontravam. Mas este estudo, publicado na **Nature Materials**, veio demonstrar que, pelo contrário, as células tornam-se mais maleáveis quando a sua superfície migratória se torna mais rígida.

Para explorarem o impacto das propriedades elásticas das células na sua migração, os autores integraram os dados obtidos num modelo computacional tridimensional desenvolvido pelo grupo de Abdul Malmi-Kakkada da Augusta University, EUA. Ao combinar este modelo com experiências de biofísica, os autores descobriram que os aglomerados celulares se movimentam mais eficazmente quando a razão entre a rigidez do substrato e da célula é maior. Isto é, se as células de um aglomerado são significativamente mais rígidas que o seu substrato, estas não conseguem migrar. Para esse efeito têm, primeiro, que reduzir a sua rigidez. Então como é que as células adaptam as suas propriedades para se moverem no interior do embrião?

Os investigadores descobriram que as células avaliam a rigidez do ambiente através de um canal específico na sua membrana, chamado Piezo1. Isto, por sua vez, despoleta a modificação do esqueleto das células, permitindo-lhes ajustar as suas propriedades mecânicas e dar início à migração coletiva no embrião. Um resultado impressionante do estudo é que a modificação desta proteína, e a consequente redução da rigidez celular, é suficiente para que as células migrem independentemente do tipo de substrato em que se encontram. "Isto é relevante porque os substratos rígidos eram tipicamente descritos como superfícies permissivas à migração. Por outras palavras, os cientistas assumiam que quando o substrato de migração das células evoluía de maleável para rígido, as células passavam de andar na neve a correr no asfalto", explica Elias Barriga. "Ao invés, os nossos dados mostram que o substrato tem um papel elucidativo,

mostrando às células que devem diminuir a sua rigidez para migrar. Como mostrado no estudo, assim que um aglomerado de células diminui a sua rigidez, este consegue migrar independentemente do seu substrato", acrescenta.

Estas descobertas poderão ter impacto na nossa compreensão de diversas situações em que a migração coletiva está envolvida. Para além do desenvolvimento embrionário, este tipo de movimento ocorre também quando os tecidos são reparados ou quando o cancro metastiza. Explorar estas novas observações poderá ajudar os cientistas a compreender a migração de células cancerígenas, que ocorre frequentemente em tecidos menos rígidos.

Estudo original: Cristian L. Marchant, Abdul N. Malmi-Kakkada, Jaime A. Espina, Elias H. Barriga (2022). **Reducing cell cluster stiffness is essential for the onset of collective cell migration in vivo**. Nature Materials.

DOI: https://doi.org/10.1038/s41563-022-01323-0

Este estudo foi desenvolvido pelo Instituto Gulbenkian de Ciência em colaboração com a Augusta University. O trabalho desenvolvido no laboratório de Barriga é apoiado pelo European Research Council (ERC), EMBO, la Caixa Foundation, e IGC/FCG. O grupo de Malmi-Kakkada foi financiado pela College of Science and Mathematics da Augusta University.