

MARIA ALICE DA CRUZ
halice@unicamp.br

Pesquisa desenvolvida na Unicamp, na área de Biologia Molecular do Sistema Nervoso, ilustra a capa da próxima edição da revista *Cell*, um dos periódicos de maior impacto no campo da Biologia Celular e Molecular. O artigo “The Vomeronasal Organ Mediates Interspecies Defensive Behaviors through Detection of Protein Pheromone Homologs” revela, por meio do estudo do sistema olfativo, informações inéditas para a compreensão de como determinados comportamentos são gerados pelo cérebro. De acordo com o professor Fabio Papes, do Departamento de Genética, Evolução e Bioagentes do Instituto de Biologia (IB) da Unicamp, um dos autores do artigo, apesar de se tratar de pesquisa básica, os resultados são subsídios importantes para estudos futuros na área médica destinados à compreensão de doenças comportamentais humanas. Além de Papes, também assinam o artigo os pesquisadores Darren W. Logan e Lisa Stowers, do Scripps Research Institute, localizado em La Jolla, no estado americano da Califórnia.

Experimentos feitos com camundongos comprovaram, a partir de técnicas de Bioquímica, Biologia Celular e Molecular, que células sensoriais olfativas são capazes de detectar o odor associado a uma proteína conhecida como MUP (Major Urinary Proteins), encontrada na pele, nos pelos, na urina, na saliva e em outras secreções corpóreas de predadores, provocando comportamentos defensivos de medo em espécies de animais que são presas daqueles predadores.

Em um dos experimentos realizados no estudo, quando camundongos normais são simplesmente expostos aos odores de predadores, comportamentos de medo são gerados nesses animais. Essas respostas foram diagnosticadas a partir do acompanhamento de vários efeitos nas presas, incluindo ritmo de batimentos cardíacos, taxa respiratória, características de locomoção e posicionamento na gaiola, além da liberação de hormônios de estresse. “Isso acontece para odores de várias espécies de predadores, como gatos, ratos, cobras, raposas, entre outras”, acrescenta Papes. Um aspecto importante é que tais respostas são inatas, por não dependerem de experiência prévia, o que, segundo o pesquisador, indica que o cérebro de camundongos é preparado geneticamente para gerar tais comportamentos.

Outro experimento, em que os próprios predadores, anestesiados e depois introduzidos no ensaio, são utilizados como estímulo, resultou em comportamentos inatos de medo muito substanciais por parte dos camundongos. No entanto, de maneira surpreendente aos pesquisadores, camundongos mutantes – produzidos nos Estados Unidos e trazidos para o Brasil por Papes – nem se dão conta da presença dos predadores e, em vídeo gravado pelos cientistas, são vistos repousando sobre eles durante o experimento.

O professor explica que nesses animais mutantes, um pequeno e enigmático órgão sensorial presente no nariz de vertebrados, o órgão vomeronasal, não é ativo, pois não há a presença de uma proteína essencial para que os neurônios sensoriais desse órgão funcionem. Já que essa é a única mudança nos animais mutantes, Papes afirma que tal experimento forneceu forte evidência de que os odores de predadores que geram medo são detectados pelo órgão vomeronasal. Segundo o professor, curiosamente, seres humanos também possuem o mesmo órgão na cavidade nasal. “Na verdade, o órgão foi identificado primeiramente em nossa própria espécie, há quase 200 anos, porém, os estudos moleculares e funcionais do órgão vomeronasal em humanos são ainda imaturos e preliminares”, afirma.

Ao avaliar as regiões do cérebro envolvidas com o sistema olfativo, os pesquisadores observaram que em animais normais tais regiões são fortemente ativadas quando há exposição aos odores de predadores. Nos mutantes, no entanto, nenhuma das células foi ativada. “Nesse caso, não há comportamento, detecção e não tem ativação do cérebro”, enfatiza o professor.

Medo

Depois das evidências com o órgão vomeronasal, os pesquisadores embarcaram em uma busca às moléculas liberadas pelos predadores capazes de gerar comportamentos de medo em camundongos. Utilizando uma combinação de métodos moleculares, Papes e colaboradores chegaram à comprovação de que os odores envolvidos são na verdade proteínas pertencentes à família de MUPs. Originalmente, os pesquisadores purificaram esse estímulo a partir da urina de ratos, mas depois demonstraram que proteínas semelhantes de outros predadores, como gatos, também produzem o mesmo efeito de medo em roedores de laboratório.

Além da identificação das proteínas e do órgão que detecta tais estímulos sensoriais,

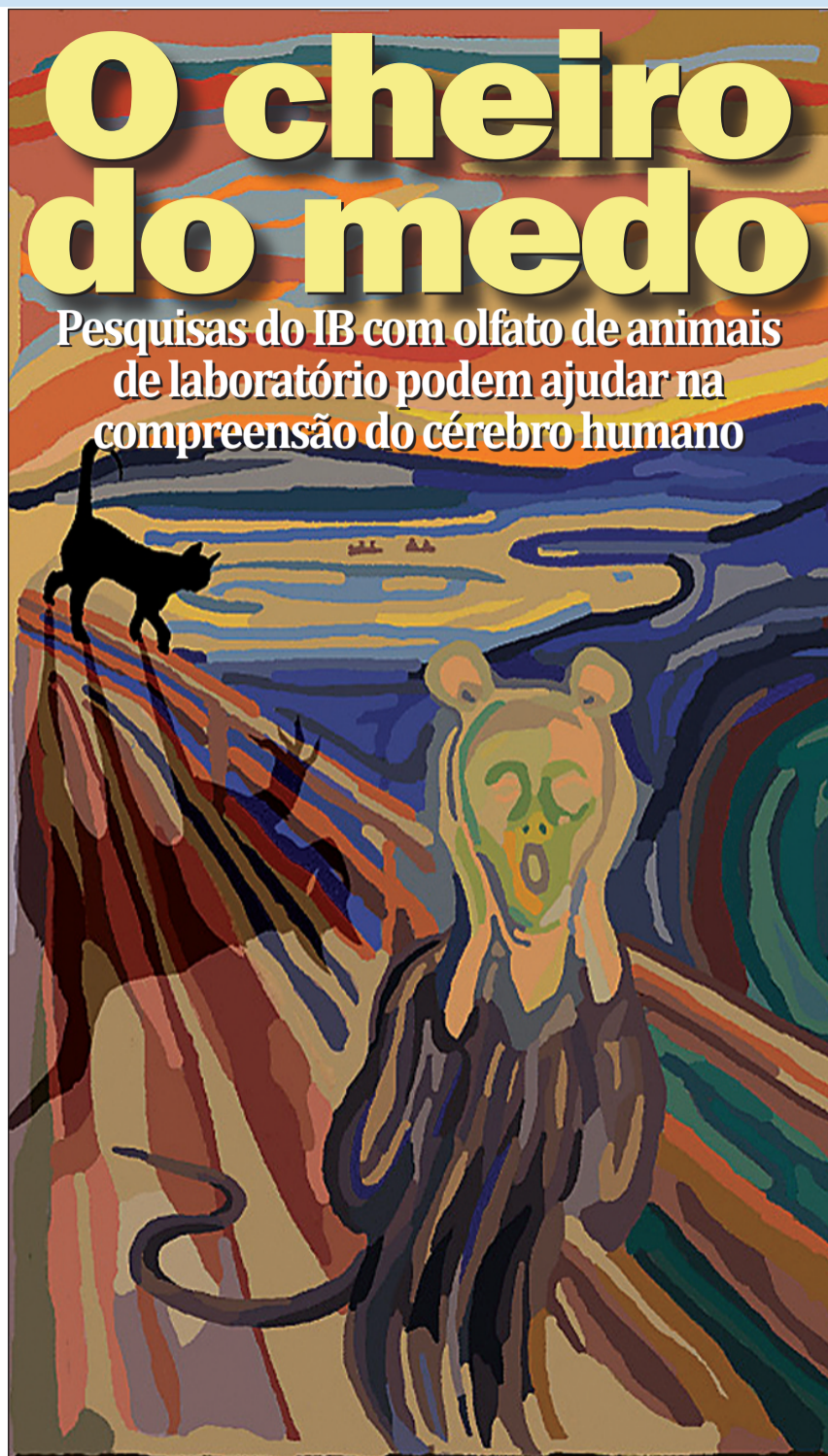


Ilustração de Darren Logan, um dos autores do artigo publicado na *Cell*, baseada na obra *O Grito*, do norueguês Edward Munch

Papes afirma que o projeto trouxe a compreensão de um outro aspecto fundamental desse sistema. Por meio de uma análise detalhada da ativação de grupos de neurônios no órgão vomeronasal, foi comprovado que as células que respondem aos odores dos predadores não são as mesmas que respondem a outros odores capazes de gerar comportamentos, como os feromônios de agressividade, de comportamento sexual ou de cuidado maternal. “Sendo assim, o sistema olfativo já é geneticamente programado para responder adequadamente a odores com diferentes qualidades”, pontua.

O trabalho aponta para a conclusão de que algumas células possuem receptores que detectam as proteínas capazes de gerar respostas de medo. Outras possuem receptores que detectam moléculas que induzem agressividade. Outra descoberta é que esse sistema de medo funciona especificamente para o fim de gerar respostas defensivas em animais. A partir desses traços, os pesquisadores pretendem dar continuidade à pesquisa para identificar os receptores moleculares envolvidos em cada caso e, principalmente, saber de que maneira o cérebro interpreta as informações detectadas.

Como as áreas do cérebro que respondem a essas proteínas de medo são as mesmas que respondem a situações de medo no ser humano, estudá-las no modelo animal é um caminho para entender a gênese de distúrbios comportamentais relacionados ao medo em seres humanos, para Papes. “Ainda não estudamos maneiras para tratar essas doenças, mas fazemos pesquisa básica que levará à compreensão detalhada de como o cérebro funciona para gerar o comportamento. Um dia será possível modular tais comportamentos com base nesses resultados. Trata-se de uma descoberta importante para a área médica”, segundo Papes.

O professor lembra que o número de pessoas com doenças comportamentais ou que fazem uso de drogas para modular comportamentos é bastante significativo em nossa sociedade. Estima-se que três em cada dez pessoas tomem medicamentos para modular, tratar ou controlar problemas comportamentais nos EUA. Os casos variam de efeitos simples até condições graves. Segundo o professor, os seguintes exemplos são relacionados em maior ou menor grau aos comportamentos estudados na pesquisa: fobias, síndrome do pânico, estresse pós-traumático (PTSD), além de alguns aspectos da esquizofrenia e do autismo. Em uma relação interessante, ele acrescenta que pessoas que não possuem olfato têm tendência à depressão e são mais suscetíveis a uma série de distúrbios e disfunções comportamentais.

O sistema olfativo foi escolhido para o estudo publicado na *Cell* porque os comportamentos são gerados nos camundongos de maneira

inata, na presença de odores de outras espécies. Papes esclarece que a importância do olfato no comportamento em animais é inegável, mas, em humanos, onde o sistema visual tem maior importância, a olfação adquiriu papel secundário. No entanto, diferentemente da maioria das respostas em sistemas sensoriais humanos, existe uma relação muito direta entre estímulo e comportamento no sistema olfativo de animais-modelo, pois quando a resposta é inata há pouca interferência da memória e do aprendizado. Ademais, de acordo com o professor, “é um modelo essencial para estudar as propriedades integrativas sensoriais do sistema nervoso de mamíferos”.

As pesquisas realizadas no passado restringiam-se ao estudo dos feromônios, que induzem respostas comportamentais estereotípicas, ou seja, comuns entre todos os indivíduos da mesma espécie. Hoje, porém, com o advento da biologia molecular, os cientistas têm a capacidade de estudar esse aspecto focando nos genes relacionados a comportamentos específicos. “Estamos estudando de que maneira nosso genoma prepara nosso organismo para responder ao mundo. Quando estudam essa transformação de estímulo sensorial dentro do cérebro para gerar comportamentos, os neurobiologistas estão interessados em qualquer aspecto dessas transformações, desde o que ocorre nos órgãos sensoriais, até como o cérebro interpreta o mundo”, reforça Papes.

Papes explica que, do ponto de vista dos sistemas sensoriais, os estímulos só existem fora do organismo, sejam eles fótons de luz, ondas sonoras, ou moléculas, como no caso do sistema estudado por ele. De alguma forma, o sistema nervoso detecta essas informações e as transforma em atividade elétrica dentro do cérebro, o único elemento que existe à disposição do sistema nervoso para representar e interpretar o que está fora do organismo. “Não existem as moléculas, a luz, os sons dentro do organismo, dentro do cérebro. O cérebro transforma aquela energia que existe fora em atividades elétricas dentro dos neurônios. Esse aspecto também foi interessante para vermos como a transformação de moléculas em estímulos elétricos se dá dentro do sistema olfativo. E por último, procuramos entender como o comportamento é gerado, ou seja, por que essa via neural resulta num comportamento de medo e não em um comportamento de cópula ou agressividade”, explica.

Segundo o autor, quando o projeto começou no Scripps Research Institute, já existia uma quantidade substancial de estudos indicando que comportamentos de medo eram gerados em camundongos e ratos na presença de odores de predadores. Eles revelavam que algumas espécies, ao apresentar comportamentos defensivos, estavam de fato defendendo-se de uma situação adversa. Os trabalhos que trouxeram esses dados não foram realizados por biologistas

moleculares, mas por etólogos – estudiosos do comportamento animal – sendo cruciais naquele momento inicial, pois mostraram que o comportamento era gerado de maneira inata, sugerindo uma organização pré-programada do sistema nervoso. “Se o organismo responde de maneira inata a um estímulo, é porque ele já é preparado geneticamente para responder a esse estímulo”.

As informações constantes desses estudos preliminares indicaram que genes do genoma preparam as células neuronais, os conjuntos de células, e o sistema nervoso como um todo para responder àqueles estímulos e gerar comportamentos de maneira adequada. Tal fato tornou o estudo molecular muito mais fácil. “Quando sabemos que já existe um sistema pré-programado geneticamente, podemos desenvolver a investigação utilizando métodos de biologia molecular”, completa o autor.

Investimento

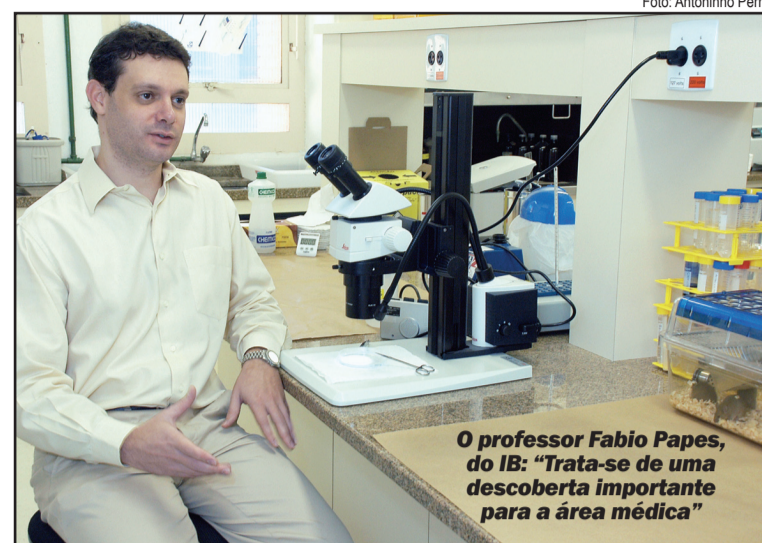
Para Papes, que estuda a olfação desde o pós-doutorado na Universidade de Harvard, EUA, o estudo molecular do sistema olfativo provou ser um excelente modelo para compreender como o cérebro é organizado. Pesquisas como essa que deu origem ao artigo publicado na *Cell* explicam por que o investimento em estudos do sistema olfativo tem se intensificado em todo o mundo, inclusive no Brasil. A parte desse trabalho desenvolvida na Unicamp recebeu apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) e do Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e Extensão (Faepex), da Pró-Reitoria de Pesquisa da Unicamp.

De acordo com o professor, desde 2004, após a concessão do Prêmio Nobel de Medicina/Fisiologia a dois pesquisadores na área de olfação, a comunidade científica tem dado muita atenção ao estudo molecular olfativo. Além disso, a publicação de pesquisas desta área em grandes revistas científicas também tem sido intensificada. Segundo Papes, “muitos pesquisadores da área estudam agora o sistema olfativo de insetos, pois a modulação da olfação é um importante alvo biotecnológico para o controle de populações de pragas, parasitas e vetores transmissores de doenças, como atestam publicações recentes nas revistas *Nature* e *Science*”.

Artigo

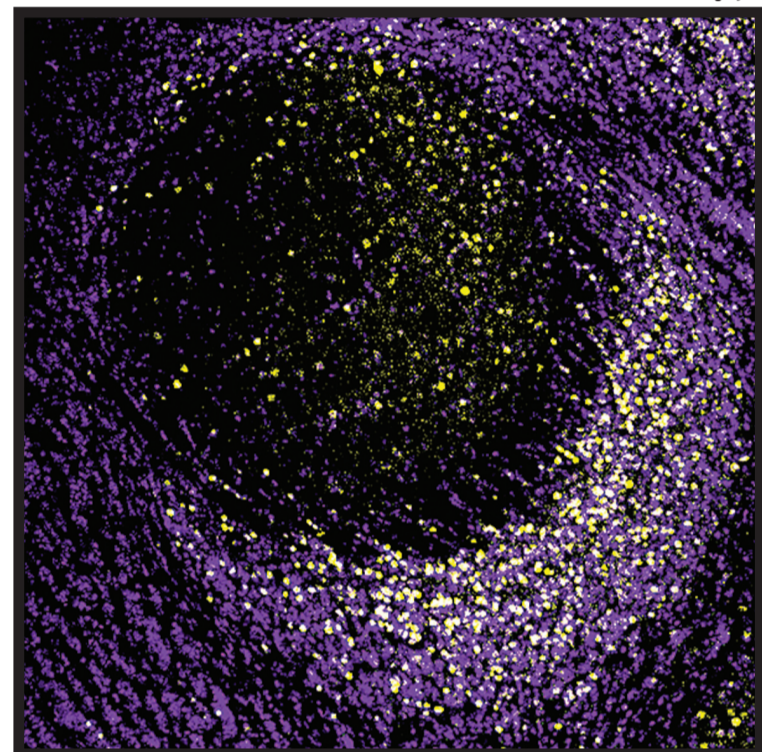
Papes et al.: “The Vomeronasal Organ Mediates Interspecies Defensive Behaviors through Detection of Protein Pheromone Homologs.” Publishing in *Cell* 141, 692–703, May 14, 2010. DOI 10.1016/j.cell.2010.03.037

Financiamento: Fapesp e Faepex



O professor Fabio Papes, do IB: “Trata-se de uma descoberta importante para a área médica”

Foto: Divulgação



Regiões olfativas ativadas no cérebro por odores de predadores