

Animais dão pistas sobre comportamentos humanos

Pesquisadores descobrem população de neurônios no nariz de camundongos

CARLOS ORSI

carlos.orsi@reitoria.unicamp.br

Cientistas da Unicamp deram um passo importante para compreender como a troca de sinais entre animais age para desencadear comportamentos, emoções e influenciar interações entre indivíduos, com possíveis implicações para a espécie humana.

Em artigo publicado no periódico internacional *BMC Biology*, o doutorando Thiago Nakahara e seu orientador, o professor Fabio Papes, do Departamento de Genética e Evolução do Instituto de Biologia (IB), descrevem a descoberta de uma população de neurônios no nariz de camundongos associada ao infanticídio – o massacre de filhotes por machos adultos que ainda não iniciaram a vida sexual.

“No camundongo, os machos virgens, que ainda não tiveram relação sexual com a fêmea, são agressivos contra filhotes, que, claro, não são deles, são de outros machos”, explicou Papes. Em uma população desses animais, 70% dos machos virgens matam filhotes alheios, segundo detalhado pelo professor. “É um comportamento que depende da troca de sinais químicos, de odores que são liberados pelos filhotes e (...) detectados pelo macho virgem”.

A função biológica do infanticídio é bem clara, disse o pesquisador: “O macho virgem elimina os filhotes alheios, aqueles contendo genes de outros machos”. Ele explica ainda que esse é um comportamento adaptativo, que cumpre uma função evolutiva, pois elimina filhotes de outros machos e aumenta a chance do perpetrador transmitir seus próprios genes à geração seguinte.

SEXO, IDADE E RNA

O artigo na *BMC Biology*, que também tem como coautores pesquisadores baseados no Reino Unido e nos Estados Unidos, chama atenção para o fato de que as células sensoriais descobertas na Unicamp são as primeiras já identificadas com uma relação molecular específica com a detecção de filhotes. Além disso, são os primeiros neurônios olfativos encontrados a terem atividade diferenciada de acordo com o sexo e o status social do animal, já que a reação violenta desencadeada não acontece em fêmeas, nem em machos que já tenham iniciado a vida sexual.

“O comportamento que estudamos é instintivo, gerado no animal sem nenhuma exposição prévia. Os animais utilizados no estudo, os machos virgens, não haviam tido contato com filhotes anteriormente. São comportamentos que aparecem sem aprendizado e sem memória prévia”, disse Papes.

Os neurônios foram descobertos no interior de um órgão presente na cavidade nasal do camundongo, chamado órgão vomeronasal. “Começamos esse estudo utilizando uma abordagem moderna, o sequenciamento de RNAs, para encontrar quais genes são expressos nesse órgão sensorial”, relatou o pesquisador.

Todas as células do corpo de um animal têm o mesmo DNA: é a forma como os genes se expressam que diferencia, por exemplo, as células da pele das de um órgão interno. E o produto imediato da expressão do DNA são moléculas de RNA, que depois vão controlar a produção de proteínas.

“Os neurônios que estudamos têm uma característica funcional específica, são neurônios sensoriais olfativos, que detectam odores. Nesses neurônios, de todos os genes que existem no genoma do camundongo, apenas alguns estão funcionando, e conseguimos saber quais são, avaliando o RNA”, descreveu Papes. Após o sequenciamento dos RNAs, a equipe teve acesso a todos os genes expressos nos órgãos olfativos, e foi assim que descobriram alguns neurônios sensoriais caracterizados pela expressão de um gene, até então desconhecido, de receptor de odores.

MISTÉRIO

Determinar o papel desses receptores até então desconhecidos passou a ser o foco da pesquisa, iniciada no mestrado de Thiago Nakahara: “O primeiro passo foi descrever esses neurônios: quem são as células que expressam esses genes? Quantas células existem por indivíduo? E, principalmente, qual é a função dessas células?”, exemplifi-



Foto: Divulgação

Na imagem de microscopia, assinaladas em preto, as novas células sensoriais descobertas na cavidade nasal de roedores de laboratório

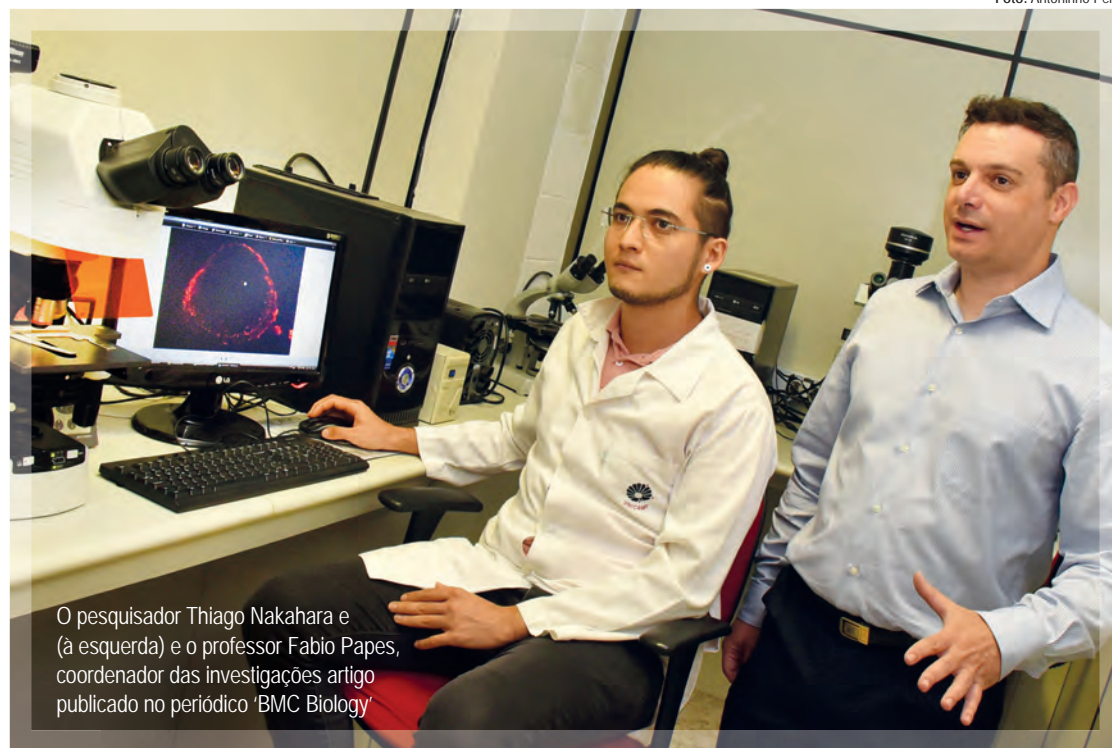


Foto: Antoninho Perri

O pesquisador Thiago Nakahara e (à esquerda) e o professor Fabio Papes, coordenador das investigações artigo publicado no periódico 'BMC Biology'

cou Papes. “Essa talvez seja uma das tarefas mais laboriosas, complicadas que há na biologia: encontrar algo novo em um ser vivo e se fazer a pergunta ‘Para que isso serve, qual sua função?’”

“Testamos estímulos conhecidos para esse órgão vomeronasal, como por exemplo o cheiro do sexo oposto: expus o macho à fêmea, a fêmea ao macho, expus um macho a outro (macho), para ver se essa população neuronal era ativada. E teste outras coisas ainda, como estímulos fobiogênicos, causadores de medo, como odor de cobra e odor de gato”, relatou Nakahara. “E nenhum desses foi capaz de ativar essa população sensorial. Também teste moléculas que não são relacionadas a esse órgão específico, mas com o sistema olfativo principal do organismo: vários odorantes comuns. Sem resultado”.

Um dos passos executados pela equipe do professor Papes foi determinar se essas células receptoras já estavam presentes mesmo na infância dos animais. “Com a maior parte dos receptores olfativos, isso é verdade: eles são expressos já durante o desenvolvimento embrionário”, disse Papes. “Quando o animal nasce, ele já está com grande parte do repertório sensorial pronto. Faz sentido: já está preparado para responder ao mundo”.

“Mas, com relação a essas células específicas, algo surpreendente aconteceu: elas não estão presentes quando o animal nasce, elas aparecem apenas quando o animal se torna adulto”, acrescentou. “Então, trata-se de uma população de células diferente, de um receptor que é diferente de todos os outros conhecidos. Essas células só estão presentes no adulto, não nos filhotes e nem no desenvolvimento embrionário”.

DESMAME OU AGRESSÃO

A presença de um padrão temporal de expressão de um gene pode estar relacionada à sua função. “Faz sentido levantar uma hipótese sobre o papel dessas células atuando de alguma forma distinta em adultos e filhotes”, disse Papes. “Com isso em mente, levantamos algumas hipóteses”.

“Uma hipótese é que poderia estar relacionada à detecção de leite, levando à geração de algum tipo de repugnância a ele”, exemplificou Thiago. Segundo o grupo, esta ideia faz sentido, pois em determinado momento durante o desenvolvimento os filhotes param de procurar a mãe e buscam alimento por conta própria. Talvez porque o cheiro do leite se torna desagradável? “Essa foi uma possibilidade”, relatou Papes. “Será que esses receptores, no adulto, estão envolvidos no desmame? Eles passam a detectar o leite como um sinal ruim?” Entretanto, este também não foi o caso: o grupo não encontrou ativação das novas células pelos odores do leite obtido de fêmeas lactantes de roedores.

Por fim, depois de testar outras possibilidades que distinguem filhotes de adultos, como o comportamento sexual, os pesquisadores levantaram a hipótese de que as células olfativas descritas no estudo detectam odores de filhotes. Já se sabia que, na maioria dos animais, os comportamentos exibidos pelos pais em relação aos filhos dependem de odores, tanto o comportamento de cuidado exibido pelas mães (e algumas vezes pelos pais), como o comportamento agressivo dos machos virgens em direção aos filhotes. “O indivíduo, uma vez estabelecida a maturidade, mas quando ainda é virgem, vai matar os filhotes que encontrar”, lembrou Thiago. “Mas um indivíduo que já teve seus filhotes passa a não matar os jovens, ainda que sejam de outros machos”. Por fim, a análise do órgão vomeronasal de machos virgens expostos, com reação agressiva, a filhotes revelou a ativação das células estudadas. Os neurônios ativos foram visualizados na cavidade nasal pela identificação de um gene que é sempre expresso em células sensoriais ativas, o que só ocorreu em machos virgens na presença de odores de filhotes.

FUTURO

“O único contexto em que as células que o Thiago descobriu são ativadas é em machos virgens. Os pais não exibem ativação

dessas células, nem as fêmeas, mães ou virgens. E, como ele disse, esse é um contexto em que há comportamento infanticida, agressivo. Há uma boa correlação aí”, disse Papes. “Quando não há o comportamento, como em pais, mães ou fêmeas virgens, o órgão está silente. Os neurônios continuam lá, eles estão presentes nas fêmeas, por exemplo. Mas não estão ativados de modo algum”. Por outro lado, em situações onde o comportamento agressivo é gerado, as células estudadas são ativadas. “O próximo passo é estudar por que isso acontece”, afirma o professor.

“A segunda coisa que pretendemos fazer no futuro é investigar o que ocorre quando removemos as células que descobrimos”, prosseguiu. O grupo do professor Papes, em colaboração com o Dr. José Xavier Neto, do Laboratório Nacional de Biociências (LN-Bio-CNPq), vizinho à Unicamp, gerou um camundongo transgênico que não tem esses receptores. “Vamos avaliar qual mudança comportamental acontece”, afirma.

Papes lembrou que o laboratório já tem acesso a um camundongo transgênico em que todos os neurônios sensoriais do órgão vomeronasal estão desativados. “Esse camundongo tem uma série de defeitos comportamentais, uma série de comportamentos que ele não executa direito: por exemplo, o comportamento de discriminação dos gêneros é afetado. O macho não cruza apenas com fêmeas, mas também com machos, e o comportamento das fêmeas também se modifica, pois passam a buscar ativamente os machos e a copular entre si”, descreveu Papes. O grupo demonstrou que machos virgens desses camundongos mutantes não praticam infanticídio.

Em seu doutorado, Thiago estuda o mecanismo de modulação do olfato por hormônios. “Nos indivíduos que já tiveram ninhada, a população sensorial que descobrimos é desligada. As células estão presentes lá, posso detectá-las, mas elas não são ativáveis pelos filhotes. Por quê? Será um mecanismo que tem a ver com a experiência sexual, que libera hormônios?”, exemplifica o aluno. “Por que as células que detectam os filhotes não estão funcionais, ou não estão desempenhando o papel de criar uma resposta comportamental nos indivíduos que foram pais, e nem nas fêmeas? Qual mecanismo faz essas células desligarem?”

HUMANOS

O orientador disse acreditar que esses resultados podem ter implicações para o estudo dos sistemas sensoriais humanos. “O órgão vomeronasal foi descrito pela primeira vez em seres humanos”, disse. “É conhecido como órgão de Jacobson”, o nome do anatomista que o descreveu, Ludwig Lewin Jacobson (1783-1843). “Muito pouco é conhecido sobre a troca de sinais químicos que existe entre pais, mães e filhos”, acrescentou.

“Como no caso humano os sistemas visual e auditivo são os principais sistemas sensoriais, assume-se que a maior parte dos sinais trocados entre as crianças e seus pais passa por esses sistemas. Mas é uma suposição sem nenhum tipo de comprovação científica. É possível que as trocas de sinais sejam muito mais extensivas, incluindo, até mesmo, odores. O sistema sensorial olfativo humano é presente, tão complexo quanto no caso dos camundongos, e há evidências de que afeta comportamentos e emoções”.

Ele cita como exemplo um estudo clássico, publicado em 1995, no periódico *Proceedings of the Royal Society of London*, de autoria de Claus Wedekind, que demonstrou que mulheres preferiam o cheiro de camisetas que tinham sido usadas por homens com características do sistema imune diferentes das delas. Segundo Papes, tal fenômeno tem significado biológico, já que mulheres que têm filhos com homens geneticamente diferentes delas mesmas terão filhos com sistema imune mais eficiente.

Segundo o professor Papes, outras mudanças comportamentais derivadas da atuação do sistema olfativo podem estar em operação em humanos, inclusive nas interações entre pais e filhos, tema que, ele acredita, representará um importante campo das neurociências nas próximas décadas.